

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Vaikų sepsio problema, diagnostikos ir gydymo aktualijos

The Problem of Sepsis in Children, the Relevance of Diagnosis and Treatment

Silvija Petuchauskaitė VI kursas, 5 gr.

Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

Darbo vadovas

Asist. dr. Virginija Žilinskaitė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

2022-05-20

silvija.petuchauskaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	1
SUMMARY	2
ĮVADAS.....	3
LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	3
1. VAIKŲ SEPSIO PROBLEMA	4
1.1. Epidemiologija.....	4
1.2. Etiologija	4
1.3. Apibrėžimas.....	6
2. VAIKŲ SEPSIO DIAGNOSTIKOS SVARBA IR GALIMYBĖS.....	9
2.1. Klinikinė diagnostika	9
2.2. Laboratorinė diagnostika.....	12
3. ANKSTYVAS 1-OS VALANDOS VAIKŲ SEPSIO GYDYMAS IR IŠEITYS	15
3.1. Pirmos valandos vaikų sepsio gydymo schemos	15
3.2. Pirmos valandos sepsio gydymo įtaka išeitims.....	17
IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	19
LITERATŪROS ŠALTINIAI	20

SANTRAUKA

Pagrindinis magistro darbo tikslas yra apžvelgti naujausius literatūros duomenis apie vaikų sepsio problemas, ankstyvos diagnostikos galimybes ir siūlomas pirmos valandos pagalbos schemas.

Nors vaikų epidemiologiniai duomenys nėra pakankami, tačiau susirgimų ir mirties atvejų skaičius išlieka didelis, nepaisant antibakterinio gydymo bei vakcinų prieinamumo. Vaikų sepsio apibrėžimas vis dar laukia atnaujinimo, todėl yra sunku toliau tirti naujus ankstyvosios diagnostikos ir gydymo būdus. Iššūkių kelianti ankstyvoji vaikų sepsio diagnostika gali lemti pavėluotą gydymą ir blogas ligos išėitis.

Magistro darbas susideda iš trijų pagrindinių dalių: vaikų sepsio problemos, ankstyvosios klinikinės ir laboratorinės diagnostikos galimybių, pirmosios valandos sepsio gydymo ir jo įtakos ligos išėjimui analizės.

Metodai. Rašant magistro darbą buvo apžvelgta mokslinė literatūra, ją atrinkus pagal literatūros šaltinių atrankos strategiją, pasitelkiant mokslinės medicininės literatūros duomenų bazę „PubMed“, kitus išteklius. Atrinktiems literatūros šaltiniams buvo pritaikyti atrankos kriterijai, kuriuos panaudojus rasti tinkami 57 literatūros šaltiniai.

Rezultatai ir išvados. Magistriniame darbe buvo apžvelgti sepsio problemos aspektai – epidemiologinė situacija, dėl įvairių priežasčių kintanti etiologija ir vis dar laukiantis atnaujinimo sepsio apibrėžimas, kuris neleidžia plačiau ištirti ankstyvosios sepsio diagnostikos ir gydymo būdų. Vaikų sepsio problema aktuali visame pasaulyje dėl didelio sergamumo ir mirštamumo juo susirgus. Ankstyvoji vaikų sepsio diagnostika paremta sepsiui būdingų klinikinių simptomų ir laboratorinių žymenų visuma. Pirmos valandos vaikų sepsio gydymo schemų pritaikymas padeda valdyti sepsį ir išvengti sepsinio šoko progresavimo bei ilgalaikių ligos pasekmių. Svarbiausi ir labiausiai moksliskai pagrįsti protokolo punktai yra pasėlių paėmimas ir antibiotikų paskyrimas bei skysčių infuzinė terapija. Vaikų sepsio išėjis ir atokius gydymo rezultatus nulemia savalaikis diagnostikos ir gydymo gairių pritaikymas.

RAKTAŽODŽIAI: vaikų sepsis, ankstyva diagnostika, ankstyvas gydymas, išėjis.

The Problem of Sepsis in Children, the Relevance of Diagnosis and Treatment

Silvija Petuchauskaitė

Master thesis

SUMMARY

The main objective of the master's thesis is to review the latest literature data on the children's sepsis problems, early recognition, and suggested first-hour management schemes.

Although epidemiological data are insufficient, morbidity and mortality rates remain high despite the availability of antibacterial therapy and vaccines. The pediatric sepsis definition is still waiting for an update, making it difficult to further explore new methods of early management. Challenging early diagnosis can lead to delayed treatment and poor disease outcomes.

The master's thesis consists of three parts: the pediatric sepsis problem description, the possibilities of early diagnosis, and the first-hour sepsis management, and its impact on the outcomes.

Methods. During the writing of the master's thesis, the literature sources were searched and examined using the sources selection strategy with the help of the scientific medical literature database "PubMed". Selected literature sources were picked out by selection criteria – 57 suitable literature sources were found.

Results and conclusions. The master's thesis covered the pediatric sepsis problem aspects - the epidemiology, the changing etiology, and the still pending definition, which does not allow for further research on early management. The pediatric sepsis problem is relevant worldwide due to its high morbidity and mortality. Early diagnostic is based on specific clinical symptoms and laboratory markers. Adapting the first-hour pediatric sepsis protocol helps manage sepsis, and prevents septic shock development, and its long-term effects. The most scientific protocol proven points are blood culture, antibiotics, and fluid bolus. The outcomes of pediatric sepsis are determined by the timely application of sepsis management guidelines.

KEYWORDS: pediatric sepsis, early diagnostic, early treatment, outcomes.

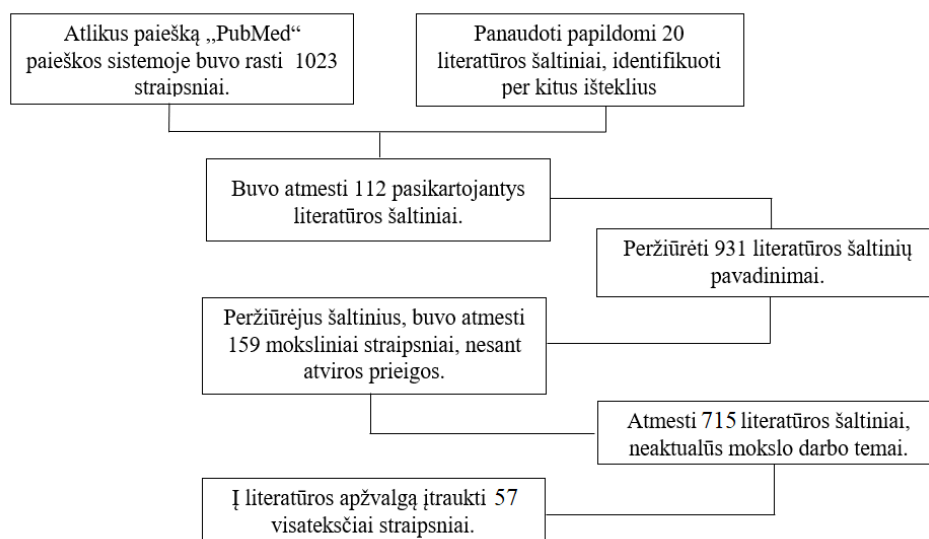
IVADAS

Nežiūrint į medicinos mokslo progresą, diagnostikos ir gydymo metodų spartų tobulėjimą, vaikų sepsio problema išlieka aktuali: pasaulyje net 25% vaikų mirčių sudaro mirtys dėl infekcinio proceso, tebėra diskutuojama dėl vieningo sepsio apibrėžimo, kuris leistų efektyviau tirti naujus sepsio ankstyvos diagnostikos ir gydymo metodus (1). Sepsio problemos sprendimus taip pat apsunkina nepakankami sepsio epidemiologijos duomenys, sunku vertinti jo paplitimą bei išeitis dėl neretai sepsį lydinčių lėtinių ar kitų gretutinių ligų (1–3). Sepsio problema tebėra aktuali ir dėl nuolatos besikeičiančių etiologinių veiksnių, susijusių su naujų vakcinų įdiegimu ir vakcinacijos mastu, taip pat su plačiu antibakterinių vaistų naudojimu ir jiems atsparių mikroorganizmų štamų gausėjimu. Keičiasi tiek visuomenėje įgyto, tiek hospitalinio sepsio etiologija (4–6). Sepsio problemos aktualumas susijęs ir su ankstyvu sepsio įtarimu, diagnostika ir skubia pagalba. Medicinos mokslo įrodyta, kad sepsio išeitys tiesiogiai priklauso nuo ankstyvos diagnostikos ir teisingo pirmos valandos gydymo (4,5,7,8). Sepsis, kaip ir politrauma, miokardo infarktas ar insultas, turi savo pagalbos „auksinę valandą“, kuri gali lemti išeitį. Tačiau sepsio pradžioje jį nustatyti labai sunku, bet gydyti labai lengva, tuo tarpu uždelsus, diagnostika darosi aiški, tačiau gydymas tampa labai sudėtingas ir išeitis abejotina. Taigi, šio darbo tikslas apžvelgti naujausius literatūros duomenis apie vaikų sepsio problemas, ankstyvos diagnostikos galimybes ir siūlomas pirmos valandos pagalbos schemas.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Magistrinio darbo rašymui daugelis naudotų mokslinių straipsnių buvo rasti mokslinės medicininės literatūros bazėje „PubMed“, likę literatūros šaltiniai buvo identifikuoti per kitus šaltinius. Atliekant tinkamų literatūros šaltinių atranką, buvo pritaikyti atrankos kriterijai ir atmesti pasikartojantys, neturintys atviros internetinės prieigos bei baigiamojo darbo temai neaktualūs literatūros straipsniai. Pritaikius literatūros šaltinių atrankos strategiją (žiūrėti 1 paveikslą), magistrinio darbo rašymui buvo panaudoti 57 visateksčiai moksliniai straipsniai.

1 paveikslas. Literatūros šaltinių atrankos strategija.



1. VAIKŲ SEPSIO PROBLEMA

1.1.Epidemiologija

Sepsis yra viena iš pagrindinių mirties priežasčių viso pasaulio ligoninėse, sudaro didžiausią pakartotinių pacientų hospitalizacijų poreikį ir yra daugiausiai ekonominių išlaidų sveikatos priežiūros sistemoje reikalaujanti būklė. Todėl sepsio problema yra itin svarbus pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) prioritetas (9). Dėl besikeičiančio sepsio apibrėžimo ir sunkios jo diagnostikos, yra sunku nustatyti tikslų susirgimų skaičių kiekvienais metais - manoma, kad sepsiu kasmet suserga apie 47 – 50 milijonų pasaulio gyventojų (10). Visame pasaulyje kasmet sepsis vidutiniškai sukelia 19 % žmonių populiacijos mirties atvejų, iš kurių didžiąją dalį sudaro vaikai iki 5 m. amžiaus (11). Vaikų amžiaus ligonių grupėje diagnozavus sepsį mirštamumas siekia 25 %, kasmet visame pasaulyje nuo sepsio vidutiniškai miršta apie 8 milijonus vaikų (9,12). Vien Jungtinėse Amerikos Valstijose kiekvienais metais yra hospitalizuojama maždaug 72 tūkst. vaikų, sergančių sepsiu, ir tai pareikalauja apie 4,8 mlrd. \$ ekonominių išlaidų (7). Nors didžioji dalis mirčių (apie 3 mln.), susijusių su infekcijomis, vaikų tarpe tenka besivystančioms ar vidutinio išsivystymo šalims, tačiau sergamumas sepsiu yra itin didelis ir aukšto išsivystymo šalyse (13). Didžiausią dalį vaikų mirties nuo sepsio atvejų sudaro naujagimiai, kūdikiai ir vaikai, sergantys lėtinėmis ligomis. Sepsio paplitimas iki 18 m. amžiaus grupėje per pastaruosius kelis dešimtmečius ženkliai išaugo, manoma, kad tai nutiko dėl pagerėjusios ankstyvosios diagnostikos (2). Tuo tarpu vaikų mirštamumas nuo sepsio sumažėjo ne tik dėl pagerėjusios diagnostikos, bet ir dėl vakcinacijos, antibakterinio gydymo ir gerėjančių sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumo (14).

Siekiant geriau suprasti vaikų sepsio epidemiologiją, 2010-2016 m. Vokietijoje buvo išanalizuota virš 15 milijonų sepsio atvejų (asmenys iki 19 m.). Atliekant šį tyrimą, paaiškėjo, jog daugiausiai vaikų sepsio atvejų tenka naujagimiams, kūdikiams iki vienerių metų ir vaikams, turintiems lėtinių ligų, vyresni vaikai vakcinų dėka serga rečiau (3). Vakcinų atsiradimas ne tik sumažino vyresnių vaikų sergamumą sepsiu, bet ir pakeitė vaikų sepsio etiologiją.

1.2.Etiologija

Sepsį gali sukelti praktiškai bet kuri organizme esanti infekcija – dažniausiai identifikuojami patogenai yra bakterijos ir virusai, tačiau randami grybai ir parazitai (15). Vaikų sepsio etiologijos tyrimų metu rasta, jog net 43 % (30-75 %) atvejų nenustatomas infekcijos sukėlėjas, 34 % tirtų asmenų sukėlėjais randamos gram-neigiamos bakterijos, kur kas rečiau yra patvirtinamos gram-teigiamos bakterijos ar kiti atipiniai sepsį sukėlę patogenai (16). Stebint naujagimius ir kūdikius iki 3 mėn. amžiaus, paaiškėjo, kad dažniausiais ligos sukėlėjais identifikuojamos bakterijos yra *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), B grupės streptokokai (BGS), *Escherichia coli* (*E. coli*), Listerijos, kartais ligos sukėlėju gali tapti ir Herpes simplex virusas (3,15,17). Vyresniems vaikams sepsį išprovokuoja *Haemophilus influenzae* (*H. Influenzae*), *Neisseria meningitidis* (*N. Meningitidis*),

Klebsiella spp. ir Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae) (3,15,18). Vaikams su febrilia neutropenija dažniausiai sutinkami mikroorganizmai S. aureus, S. pneumoniae, Pseudomonas aureus, E. coli, Klebsiella (19). Hospitalinės infekcijos sukulto sepsio priežastimi dažniausiai būna koaguliazės neigiami stafilokokai, Gram-neigiamos bakterijos (19).

Sepsio etiologiją lemia ne tik vaiko amžius, bet ir kiti veiksniai: infekcijos šaltinis, ligonio gretutinės ligos, imunosupresinės būklės, geografinė lokalizacija ir kt. (15,17). Vakcinos nuo B grupės H. Influenzae ir S. pneumoniae yra praktiškai 100 % prevenciškai efektyvios (20). Mokslu įrodyta, kad šios vakcinos apsaugo vaikus (ypač iki 2 m. amžiaus) nuo įvairių infekcijų – pneumonijos, meningito ir kitų gyvybei pavojingų invazinių infekcijų, kartu ir nuo sepsio (21). Imunizacija yra viena iš pagrindinių priemonių siekiant efektyviai kovoti su sepsiu ir sumažinti vaikų mirtingumą (22). Imunosupresuoti vaikai ar turintys gretutinių ligų turi didesnę riziką sepsiui, kurio priežastimi dažnai būna gram-neigiami mikroorganizmai, pvz.: Pseudomonas aeruginosa.

Kiti sepsio sukėlėjai sutinkami žymiai rečiau – virusų sukeltas sepsis yra kur kas retesnis, jį gali sąlygoti respiracinis sincitinis virusas, rinovirusas ar adenovirusas (15). Grybinės infekcijos žymiai dažniau surandamos pacientų tarpe, kurie serga onkologinėmis ligomis, ilgą laiką turi centrinės venos kateterius ar yra diagnozuota užsitęsusi (> 4 d.) febrili neutropenija (19). Jei ligos anamnezėje yra faktų apie išvykimą į tropines šalis, atsižvelgiant į ligos simptomus, reikėtų pagalvoti ir apie kitas, sepsį sukėlusias priežastis – maliariją, Dengė karštligę, riketsijas ir t.t. (15). Su Covid-19 (*angl. Coronavirus disease*) virusu susieti susirgimai gali pasireikšti panašiais į sepsinį šoką požymiais, todėl pediatrinio sepsio diferencinėje diagnostikoje nereikėtų pamiršti šios virusinės infekcijos (15). Vaikų populiacijoje sepsį sukėlusiais infekcijos židiniais dažniausiai yra amžiaus grupėms būdingos ligos (pneumonija, meningitas, infekcinės kilmės viduriavimas, virusinės infekcijos), tuo tarpu suaugusiųjų tarpe infekcijos židiniu dažniau nustatomos kvėpavimo takų, pilvo ir urogenitalinės sistemos infekcijos (18). Svarbiausios gretutinės būklės, lemiančios ligos etiologiją vaikams iki 1 m. yra neurorauumeninės ligos, kraujo ligos, imunologiniai ar neoplastiniai procesai (23). Vaikų sepsį gali lemti ir kiti rizikos veiksniai – centrinės venos kateteris, įgimtos širdies ligos, paveldėtas ar įgytas imunodeficitas, inkstų funkcijos sutrikimai, gastroenterologiniai susirgimai, solidinių organų ar kaulų čiulpų transplantacija, dializės ir kt. (8). Tampa akivaizdu, kad vaikų sepsį gali sukelti bet kuri organizmo infekcija, visgi didžiausią identifikuotų ligos sukėlėjų dalį sudaro bakterijos.

Lyginant pastarųjų metų duomenis yra stebimi visuomenėje įgyto ir hospitalinio sepsio skirtumai – matomi skirtumai tarp pacientų, identifikuojami skirtingi patogenai, skiriasi ligos išeitys (4,5). Tiriant Europos šalių vaikų intensyviosios terapijos skyrius pastebima, kad visuomenėje įgyto sepsio priežastimi tampa pirminė bakteremija arba dažnu atveju infekcijos sukėlėjas nėra identifikuojamas, dažniausios ligos, komplikavusios sepsiu, yra meningitas, encefalitas ir pneumonija (4). Taip pat ir Lietuvoje stebima, kad 70 % vaikų sepsio atvejų, gydytų intensyvios terapijos skyriuje, priežastis

buvo visuomenėje įgyta infekcija (6). Tiriant naujagimių populiaciją Šveicarijoje atlikta studija parodė kiek kitokius rezultatus – 62 % susirgimų sudarė ligoninėje įgytas vaikų sepsis (daugelis jų buvo gimę anksčiau laiko arba turėjo kitų papildomų patologijų) ir tik 18 % - visuomenėje įgytas (24). Dažniausiai identifikuojami visuomenėje įgytą sepsį sukėlę mikroorganizmai yra bakterijos – *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* (4,25). Ligoninėje įgytu sepsiu dažniau serga imunosupresuoti asmenys, sergantys onkologinėmis ar hematologinėmis ligomis, ar turintys gretutinių susirgimų (pvz.: neurologinės ligos, cerebrinis paralyžius). Išanalizavus Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų vaikų intensyviosios terapijos skyriuose sepsiu sirgusių ir gydytų vaikų, ligos atsiradimo priežastis, paaiškėjo, kad sepsiu besikomplicuojančias hospitalines infekcijas dažniausiai sukelia stafilokokai ir kiti kokai, pasižymintys rezistentiškumu antibiotikams (6).

Taigi, vaikų sepsio etiologija yra labai įvairi ir kintanti, jai įtakos turi sergančio vaiko amžius, jo gretutinės ar turimos lėtinės ligos, aplinkos veiksniai (ligoninėje ar visuomenėje įgyta infekcija, geografinė lokalizacijai būdingi sukėlėjai), taip pat vakcinacija ir perteklinis antibakterinių vaistų vartojimas.

1.3. Apibrėžimas

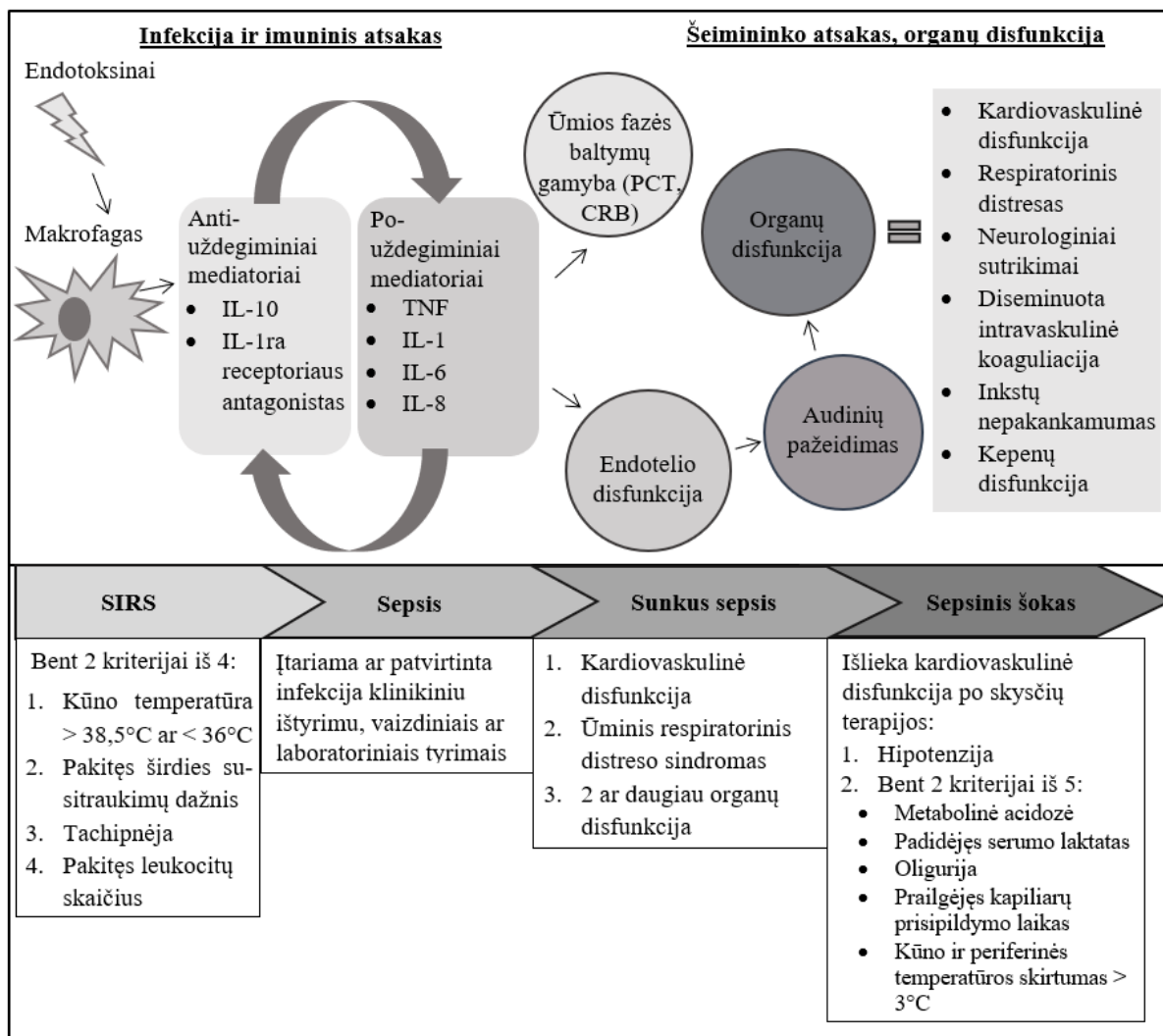
Sepsio apibrėžimas pirmą kartą buvo paminėtas rašytiniuose šaltiniuose 2700 m. prieš mūsų erą Homero poemose ir yra kilęs iš graikiško žodžio „sepo“ reiškiančio skilimą, irimą (26). Nepaisant medicinos vystymosi ir sepsio supratimo, ši būklė iki XXI a. dažnai buvo tapatinamas su žodžiu bakteremija ar „kraujo užkrėtimu, dar ir dabar ši sąsaja yra gabi nemedicininėje literatūroje (27). Per pastaruosius dešimtmečius sepsio samprata labai keitėsi, ypač dėl didėjančio supratimo apie patofiziologinius procesus, vykstančius organizme infekcijos metu. Kritinių būklių medicinos (*angl. Society of Critical Care Medicine*) ir Kritinių būklių medicinos Amerikos koledžo draugijų (*angl. American College of Critical Care Medicine*) pastangomis buvo pradėtos kurti suaugusių sepsio gairės, taip pat pradėta kalbėti ir apie vaikų sepsio apibrėžimą. 2002 m. buvo išleistos pirmosios vaikų sepsio gairės, pabrėžiant skirtumus tarp vaikų ir naujagimių bei suaugusiųjų sepsio. 2005 m. Tarptautinė pediatrijos sepsio konferencija (*angl. International Pediatric Sepsis Conference*) paskelbė vaikų sisteminio uždegiminio atsako sindromo, sepsio, sepsinio šoko ir dauginės organų disfunkcijos apibrėžimus (28,29). 2016 m. Trečiajame tarptautiniame sepsio ir sepsinio šoko sutarime (*angl. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*) atnaujintas suaugusiųjų sepsio ir sepsinio šoko apibrėžimas, buvo priimta rekomendacija sepsiu laikyti gyvybei grėsmingą organų disfunkciją, sukeltą nenormalaus organizmo atsako į infekciją, apibrėžti grėsmingos organų disfunkcijos SOFA (*angl. Sepsis-related organ Failure Assessment*) kriterijai (30). 2020 m. buvo išleistos sepsio ir sepsinio šoko gairės vaikams, tačiau iki šių dienų iškyla klausimas, ar suaugusiųjų sepsio apibrėžimas gali būti pritaikytas ir vaikams, todėl formalus 2005 metų vaiko sepsio apibrėžimas vis dar laukia atnaujinimo (15,17).

2005 m. Tarptautinio vaikų sepsio apibrėžimo sutarimo konferencija (*angl. International Pediatric Sepsis Definition Consensus Conference*) sepsį apibūdino kaip sisteminį uždegiminio atsako sindromą (*angl. Systemic Inflammatory response syndrome – SIRS*), kurį sukelia esama patvirtinta ar įtariama infekcija pagal klinikinius, laboratorinius ar vaizdinius tyrimus (29). Remiantis tomis pačiomis gairėmis, SIRS yra patvirtinamas remiantis bent 2 iš 4 kriterijų: kūno temperatūra didesnė nei 38,5°C ar mažesnė nei 36°C, širdies susitraukimų dažnio pokyčiai (tachikardija/bradikardija), kvėpavimo sutrikimai (tachipnėja/mechaninės ventiliacijos poreikis nesant neuroraumeninės ligos ar bendrosios anestezijos), leukocitų padidėjimas/sumažėjimas nuo amžiaus normos ar > 10 % nesubrendusių neutrofilų padidėjimas daugiau nei 10 % (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Vaikų sisteminio uždegiminio atsako sindromo kriterijai (18,19,29).

Vaikų sisteminio uždegiminio atsako sindromo kriterijai					
Amžiaus grupė	Pulsas (k./min)		Kvėpavimo dažnis (k./min)	Leukocitų skaičių ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Sistolinis kraujo spaudimas (mmHg)
	Tachikardija	Bradikardija			
Naujagimiai (0 d. – 1 sav.)	> 180	<100	>50	>34	<59
Naujagimiai (1 sav. – 1 mėn.)	>180	<100	>40	> 19,5 ar <5	<79
Kūdikiams (1 mėn. – 1 m.)	>180	<90	>37	>17,5 ar <5	<75
Maži vaikai (1 m. – 5 m.)	>140	Netaikoma	>22	>15,5 ar <6	<74
Mokyklinio amžiaus (5 m. – 12 m.)	>130	Netaikoma	>18	>13,5 ar <4,5	<83
Vyresni vaikai (12 m. – 18 m.)	>110	Netaikoma	>14	> 11 ar < 4,5	<90

Sepsio patogenezės ir klinikinio pasireiškimo sąsajos yra svarbios nustatyti infekcinio proceso eigą, tuo pačiu ir pagrįsti sepsio apibrėžimą. Šios sąsajos yra pavaizduotos 2-ame paveiksle.



2 paveikslas. Vaikų sepsio patogenezė ir infekcinio proceso etapai (23).

Vaikų sepsis turi atitikti bent du sisteminio uždegiminio atsako kriterijus, esant nustatytai ar įtariamai infekcijai. Sunkus vaikų sepsis yra atpažįstamas iš kardiovaskulinės sistemos disfunkcijos, ūminio kvėpavimo distreso sindromo ar bent 2 organų sistemų disfunkcijos. Sepsinio šoko diagnozė nustatoma, kai nepaisant adekvačios skysčių terapijos, kardiovaskulinės sistemos disfunkcijos korekcijai reikia vazoaktyvių ar inotropinių vaistų infuzijos (23,28,29).

Pastarųjų metų klinikinių tyrimų apžvalgoje yra nustatytos stiprios sąsajos tarp organų funkcijos sutrikimo žymenų ir klinikinių sepsio išeičių, todėl vertinant vaikų sepsį svarbu į šiuos žymenis atsižvelgti (1). Minimi šie organų disfunkcijos žymenys: vazoaktyvių ir inotropinių vaistų poreikio skalė (VIS), šarmų rūgščių būklės rodikliai, laktato, trombocitų, fibrinogeno, šlapalo, kreatinino, albumino, kalio, alaninės transaminazės kiekis kraujyje.

Šiuo metu taikomi apibrėžimai nėra pakankamai geri ankstyvai diagnostikai, jie labiau aktualūs su vaikų sepsiu susijusiems moksliniams tyrimams atlikti. Todėl vaikų sepsio apibrėžimas Tarptautinės vaikų sepsio apibrėžimo darbo grupės (*angl. International Pediatric Sepsis Definition Taskforce*) yra vis dar rengiamas (18,31). Tačiau kur kas svarbiau nei apibrėžimas yra žinoti ir suprasti, kokie yra pagrindiniai ankstyvieji sepsio diagnostikos kriterijai, kad vaikų ligų gydytojai galėtų kuo greičiau atpažinti šią gyvybei pavojingą būklę.

2. VAIKŲ SEPSIO DIAGNOSTIKOS SVARBA IR GALIMYBĖS

Vaikų sepsis yra viena iš pagrindinių vaikų mirties priežasčių nepaisant mokslo pasiektos gydymo pažangos, tačiau tik laiku atpažintas jis gali lemti geras ligos išeitis (19). Mirštamumas nuo vaikų sepsio įvairiuose literatūros šaltiniuose siekia nuo 4 iki 50 % - dauguma šių mirčių ištinka per pirmąsias 48 – 72 gydymo valandas, todėl ankstyva diagnostika ir gydymas yra patys svarbiausi veiksniai, norint sulaukti gerų gydymo rezultatų (32). Nepaisant mokslinių studijų apie vaikų sepsį trūkumo ir sunkumo apibrėžti tikslūs sepsio diagnostikos kriterijus, savalaikis atpažinimas ir teisingas pirmos valandos sepsio gydymas yra vieninteliai moksliskai įrodyti veiksniai, galintys pagerinti vaikų, sergančių sepsiu, išgyvenamumą (23,33). Anksti atpažinti vaikų sepsį sunku dėl nespecifinių ligos pradžios požymių ir įvairios ligos eigos (9). Kitaip nei suaugusieji, vaikai turi didelį fiziologinį rezervą, todėl ligos pradžioje vaiko būklė gali būti kompensuota, kliniškai nebyli, o vėliau labai greitai dekompensuoti. Todėl ankstyva vaikų sepsio diagnostika kelia nemažai iššūkių (7).

2.1.Klinikinė diagnostika

Neretai vaikų sepsis ankstyvuoju ligos laikotarpiu gali būti labai panašus į paprastą virusinę infekciją, todėl gydytojams kyla nemažai sunkumų laiku šią ligą nustatyti (13). Sepsio klinikinė išraiška vaikams gali būti labai įvairi – lėtai progresuojanti arba staigi ir dramatiška (28). Nėra nei vieno diagnostinio testo, kuris gydytojui leistų iš karto atpažinti vaikų sepsį (34). Idealus laboratorinis žymuo, kuris galėtų iš esmės pakeisti ankstyvąją sepsio klinikinę diagnostiką, turėtų leisti atskirti uždegimo priežastį – bakterinę, virusinę ar neinfekcinę, ir leisti iš karto paskirti plataus veikimo spektro antibakterinį gydymą bei numatyti ligos progresavimą (23). Šiuo metu aktyviai ieškoma klinikinių požymių ir laboratorinių rodiklių, kurie galėtų būti naudingi ankstyvajai vaikų sepsio diagnostikai (7). Diagnozuojant vaikų sepsį negali būti taikomos suaugusiesiems skirtos skalės, tokios kaip SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), nes jų vertinime yra labai svarbūs arterinio kraujo spaudimo pokyčiai, kai tuo tarpu vaikams, net ir sepsiui progresuojant, arterinis kraujo spaudimas išlieka normalus ir negali būti ankstyvuoju sepsio kriterijumi, dar daugiau - hipotenzija nėra būtina diagnozuojant ir vaikų sepsinį šoką (18). Suaugusiųjų sepsis dažniausiai pasireiškia periferine vazodilatacija ir yra kartais vadinamas „šiltuoju“ šoku (sumažėja sisteminis kraujagyslių rezistentiškumas, trumpėja kapiliarų prisipildymo laikas, ištinka hipotenzija ir atsiranda tachikardija),

tuo tarpu daugiau nei pusei sepsių sergančių vaikų, jis charakterizuojamas „šalto šoko“ terminu (ilgėja kapiliarų prisipildymo laikas (> 2 s), silpsta ar išnyksta distaliniai pulsai, atšąla galūnės, marmuruojasi oda), nes vaikų organizmas vazokonstrikcijos pagalba sugeba išlaikyti normalų kraujo spaudimą, kai sumažėja širdies minutinis tūris (18,28,35).

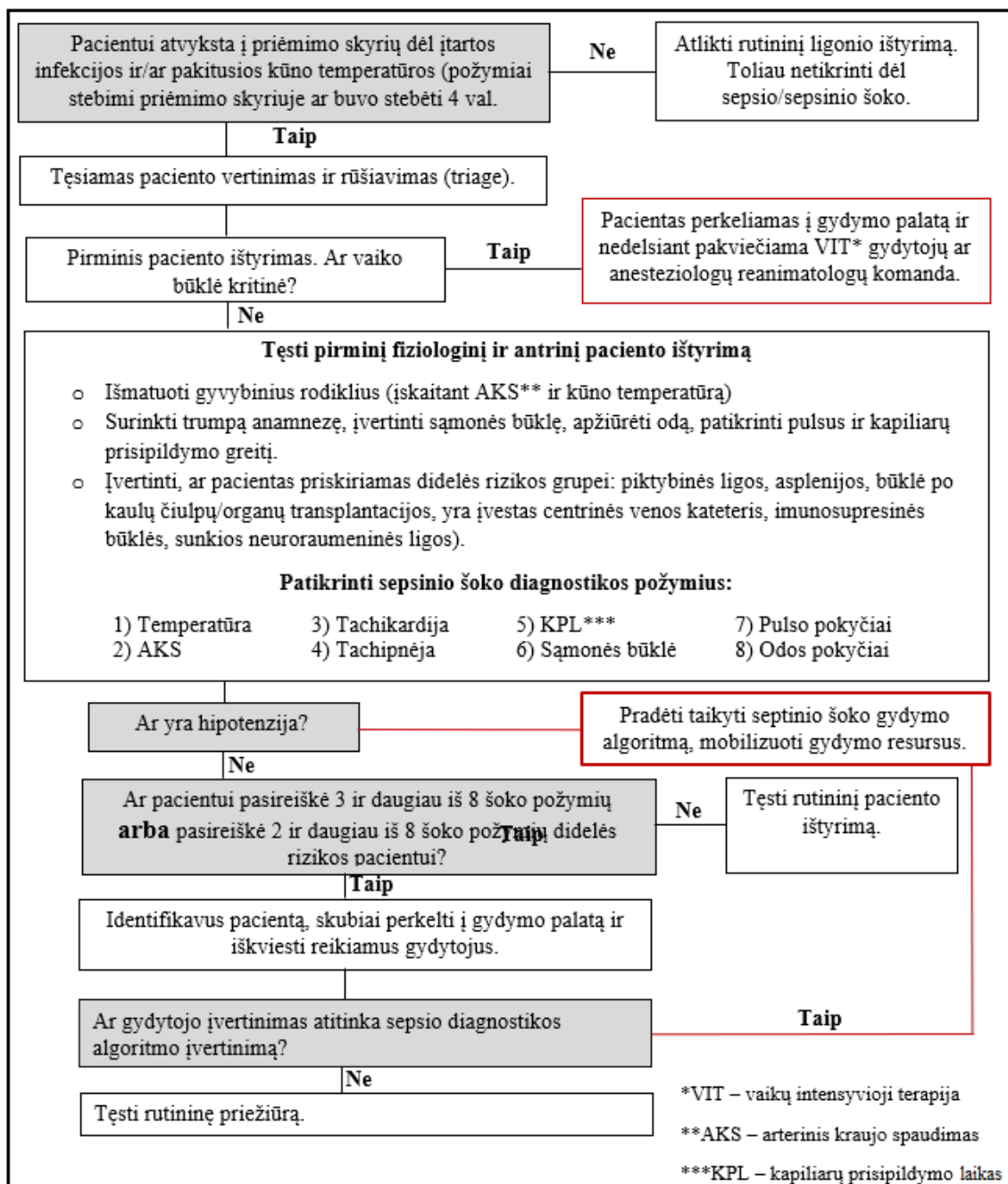
2 lentelė. Vaikų sepsį padedantys įtarti klinikiniai požymiai (15).

Požymiai ir simptomai, kurie turėtų leisti įtarti vaikų sepsį.	
Kūno temperatūra ($> 38^{\circ}\text{C}$)	Hipotermija
Tachipnėja	Apnėja
Sunkumas kvėpuojant/kvėpavimo distresas	Cianotiška/marmuruota oda
Tachikardija	Bradikardija
Nenormalus kapiliarų prisipildymo laikas (>3 s)	Sumažėjusi diurezė
Silpni pulsai	Nepranykstantys bėrimas
Pakitusi sąmonės būklė (dirglumas, sumišimas)	Mieguistumas (sunku orientuotis, letargija)

Išsamus sergančio vaiko ištyrimas turi apimti gyvybinių rodiklių fiksavimą bei sepsiui įtarti svarbių klinikinių požymių įvertinimą (žr. 2 lentelę). Esant bent minimaliam sepsio įtarimui, ligonis turėtų būti nuolatos stebimas (28,36). Vaikams atvykus į priėmimo, skubios pagalbos skyrių, pirmiausiai yra svarbu atkreipti dėmesį į gyvybinius rodiklius, jų svarbą parodo ir šiuo metu galiojantis ir praktikoje taikomas sepsio apibrėžimas (žr. 1.3 skyrių). Atsižvelgiant į SIRS kriterijus, turi būti išmatuota kūno temperatūra, širdies susitraukimų dažnis, įvertinta sąmonės būklė, išmatuota deguonies saturacija (SpO_2), arterinis kraujo spaudimas (AKS), kapiliarų prisipildymo laikas, taip pat svarbu surinkti duomenis apie paciento diurezę per pastarąsias 18 valandų (37). Mokslinėje medicininėje literatūroje aprašomos „raudonosios vėliavėlės“, padedančios įtarti sepsį, yra pasikeitusi kūno temperatūra ($> 38,3^{\circ}\text{C}$ arba $< 36^{\circ}\text{C}$), tachikardija, tachipnėja, pulso ir kapiliarų prisipildymo greičio pokyčiai, hipotenzija, pakitusi sąmonės būklė, hiperglikemija be cukrinio diabeto, bet kuriame kūno plote randama purpura ar patechijos žemiau spenelių linijos, makulinė eritema (17,26,28,35).

Karščiavimas yra dažnas sepsio požymis, tačiau tai nėra specifinis sepsio ar infekcijos rodiklis, kūdikiams ir vaikams gali būti ir hipotermija (28). Tachikardija gali būti skausmo, baimės ar dehidratacijos požymis, todėl širdies susitraukimų dažnį reikia interpretuoti tik kitų klinikinių simptomų fone. Apžiūros metu galima stebėti marmuruotą ar cianotišką odą, paspaudus neišnykstantį bėrimą (34). Svarbiausi įtarimą keliantys požymiai vaiko apžiūros metu būtų prailgėjęs kapiliarų prisipildymo laikas, sąmonės pokyčiai, susilpnėjęs periferinis pulsas ir marmuruotos galūnės (17,19).

Kai kurios šalys ankstyvajai klinicinei sepsio diagnostikai pasitelkia specialius algoritmus (žr. 3 paveikslą), kurie jau priėmimo skubiosios pagalbos skyriuje padeda įtarti sepsį ir anksti pradėti teikti reikiamą pagalbą.



3 paveikslas. Vaikų sepsio diagnostikos algoritmas (38).

Apžvelgus klinikinę ankstyvąją vaikų sepsio diagnostiką, yra aišku, kad norint anksti atpažinti vaikų sepsį yra svarbu žinoti SIRS kriterijus ir požymius, padedančius įtarti sepsį. Autoriai pabrėžia, daugeliui pacientų būdingą sepsio klinikinių simptomų triadą: karščiavimas, tachikardija ir vazodilatacija kartu su pakitusia sąmone ar ilgesniu nei 2 sekundės kapiliarų prisipildymo laiku (18,31).

2.2.Laboratorinė diagnostika

Laboratorinei ankstyvajai sepsio diagnostikai ilgą laiką didelę reikšmę turėjo bendras kraujo tyrimas. Tačiau leukocitų ir neutrofilų skaičius turi mažą jautrumą ar specifiškumą bakterinėms infekcijoms nustatyti. Absoliutus neutrofilų skaičius vis dar gali būti naudojamas, norint identifikuoti jaunesnius nei 60 dienų, dėl bakterinės infekcijos karščiuojančius, kūdikius (8). Nors šie rodikliai ir gali padėti įtarti bakterinę infekciją karščiuojantiems vaikams, tačiau jie turi mažą prognostinę vertę sepsio diagnostikoje (8).

Ūmios fazės C-reaktyvusis baltymas (CRB) yra plačiausiai ir seniausiai (nuo 1930 m.) žinomas sepsio žymuo. Norint patvirtinti bakterinę infekciją, jis nustatomas praktiškai kiekvienoje ligoninėje iki šių dienų (39). Šiam biocheminiam kraujo rodikliui trūksta specifiškumo, kad būtų įmanoma neabejotinai atskirti infekcinį procesą nuo neinfekcinio, jis gali reikšmingai padidėti ir esant reumatoidinėms ligoms, traumai, nekrozei, piktybiniais procesams ir kt. Ankstyvai sepsio diagnostikai svarbu ir tai, kad CRB pradeda didėti tik po 12 val., o reikšmingai padidėja tik po 20-72 valandų nuo uždegimo pradžios (40). Todėl šiuo metu ankstyvai sepsio diagnostikai mokliškai pagrįstai yra rekomenduojamas procalcitonino tyrimas (PCT) (8,17,23,40). CRB ir PCT nėra rutininiai tyrimai, pagrindinės jų atlikimo indikacijos yra sunkios bakterinės infekcijos ar sepsio įtarimas karščiuojantiems kūdikiams ir mažiems vaikams, kuomet nėra aiškus infekcijos šaltinis - šie rodikliai turi aukštą prognostinę vertę sepsio diagnostikoje (19,41).

Procalcitoninas pasižymi didesniu specifiškumu bakterinei infekcijai nei citokinai diagnozuojant sepsį (42). PCT sudaro 116 amino rūgščių, jį gamina C ląstelės ir skydliaukė, jo kiekis kraujyje yra mažas, tačiau uždegimo metu jo koncentracija ima kilti greitai, praėjus 2-4 valandoms nuo uždegimo pradžios, piką pasiekia vidutiniškai per 6 valandas, skilimo pusperiodis 24-36 valandos – į infekcinį procesą reaguoja greičiau nei CRB (23,40). Procalcitoninas yra laikomas pačiu geriausiu rodikliu, galinčiu anksti identifikuoti invazinę bakterinę infekciją (bakteremiją ar bakterinę meningitą), PCT turi didesnę specifiškumą (nustatoma didelė dalis teisingai neigiamų rezultatų) nei jautrumą, todėl gali padėti identifikuoti pacientus, turinčius didesnę riziką sepsiui (8). Didesnė PCT koncentracija koreliuoja su sunkesniu sepsiui, didesne mirties rizika (8,23). PCT taip pat naudojamas antibakterinio gydymo efektyvumui ir trukmei nustatyti (17,23,42).

Laboratorinis rodiklis presepsinas dėl didelio jautrumo turi prognostinę vertę ankstyvojoje sepsio diagnostikoje, yra patikimas rodiklis, vis dėl to specifiškumu jis nusileidžia CRB ir PCT, todėl jį rekomenduojama vertinti kartu su kitais rodikliais ir klinikiniais požymiais (43,44). Vertinant tik presepsiną, neatsižvelgiant į PCT ar CRB koncentracijas, negalima patvirtinti ar atmesti vaikų sepsio diagnozės (44).

Kelios mokslinės studijos atskleidė, jog, prasidėjus sisteminiam uždegiminiam atsakui, citokinų (interleukinai, tumor nekrozės faktorius α) kiekio pokyčiai atsiranda dar prieš ūmios fazės baltymų pokyčius, tačiau šių žymenų klinikinės naudos pranašumai prieš kitus ūmios uždegimo fazės rodiklius mokslškai kol kas nėra įrodyti. Tuo tarpu išlaidos citokinų tyrimams ir mažai automatizuoti būdai juos nustatant riboja jų pritaikymą kasdieninėje praktikoje (23). Kadangi citokinai yra vieni iš anksčiausiai į infekcinį procesą reaguojančių žymenų, interleukinas 6 (IL-6) gali būti naudojamas sepsio pagrindimui, jis pasižymi aukštu jautrumu (98 %) ir specifiškumu (91 %) organizme vykstant infekcinės kilmės uždegiminiam procesui, tačiau rodikliui esant normos ribose negalima atmesti sepsio ir sepsinio šoko diagnozės (19). Pagrindinių vaikų sepsio laboratorinių rodiklių palyginimas pateiktas 3-ioje lentelėje.

Kiti biožymenys, kurie galėtų pasitarnauti vaikų sepsio diagnostikoje per pirmas 24 val. yra vis dar tiriami, šiuo metu daugiausiai tyrinėjami CCL3 (C-C chemokino ligandas 3), CCL4 (C-C chemokino ligandas 4), neutrofilų elastazė 2, granzimas B, IL-8, rezistinas, laktotransferinas, trombospondinas 1 ir kt. (45). Visgi, uždegiminiai rodikliai lyginant vaikų populiaciją, ypač naujagimių, su suaugusiais, yra žymiai mažiau ištirti ir jų rezultatų diagnostinė vertė nėra įrodyta (28).

Kraujo laktatas yra naudojamas, norint įvertinti vaikų sepsio sunkumą ir atlieka indikatoriaus vaidmenį įtariant organų disfunkciją ir metabolinių procesų sutrikimus pacientams, kuriems įtariamas sepsinis šokas, dažniausiai padidėja atsiradus audinių hipoksijai jau pažengus sepsio procesui. Tačiau kaip ir PCT jis gali būti naudojamas gydymo efektyvumui ir ligos prognozei įvertinti (8,13,23).

Kraujo pasėlis yra laikomas auksiniu vaikų sepsio diagnostikos standartu, tačiau jis pasižymi mažu jautrumu patogenų identifikavimui (23). Dėl minėtų savybių kraujo pasėlis nėra privalomas sepsio kriterijus tiek vaikų, tiek suaugusiųjų populiacijoje (23). Kraujo pasėlio rezultatas suteikia išskirtinę naudą parenkant optimalią antimikrobinę terapiją ir jos skyrimo trukmę (8,13,23).

Šiuo metu ankstyvojoje laboratorinėje vaikų sepsio diagnostikoje vis didesnę naudą įgauna molekulinės biologijos metodas - polimerazės grandininė reakcija (PGR). Dažnu atveju kraujo pasėlis yra neigiamas, tačiau tiriant naujagimių populiaciją, buvo pastebėta, kad PGR ir kraujo pasėlių atlikus tuo pačiu ligos periodu, PGR tyrimas buvo teigiamas didesniai pacientų procentui, todėl šis tyrimas taip pat yra svarbus ankstyvai sepsio diagnostikai (46).

Taigi, ankstyvoji vaikų sepsio diagnostika yra paremta klinikinių simptomų, leidžiančių įtarti sepsį, ir laboratorinių rodiklių visuma – tai parodo ir SIRS kriterijai. Vien klinikinių simptomų neužtenka sepsio diagnozei patvirtinti, tačiau pagrindiniai sepsio laboratoriniai žymenys (CRP, PCT ir kt.) yra atliekami ir tampa diagnostikai vertingi tik esant vaikų sepsiui būdingai klinikinei išraiškai.

3 lentelė. Vaikų sepsio laboratorinės diagnostikos rodikliai.

Laboratorinis rodiklis	Privalumai	Trūkumai	Svarba ankstyvajai diagnostikai
Absoliutus leukocitų skaičius	Gali būti naudojamas kaip vienas iš rodiklių bakterinio uždegimo ir sepsio diagnostikoje kartu interpretuojant ir kitus laboratorinius žymenis.	Nėra aiškių rodiklio ribų, nuo kurių būtų galima atmesti ar patvirtinti bakterinį susirgimą, sepsį.	Tiek leukocitozė, tiek leukopenija gali būti būdinga sepsiui, todėl šį rodiklį sunku interpretuoti vaikų sepsio diagnostikoje. Absoliutaus leukocitų skaičiaus padidėjimas dažnai leidžia įtarti bakterinį susirgimą, tačiau ūmioje ligos fazėje gali būti stebima ir leukopenija.
Absoliutus neutrofilų skaičius	Pasižymi dideliu specifiškumu (78-88 %) bakterinėms infekcijoms.	Itin prastas jautrumas (< 50 %) bakterijų sukeltam uždegiminiam procesui. Netinka virusinių ir daugelio kitų mikroorganizmų sukeltų infekcijų diagnostikai.	Atsižvelgus vien tik į šį rodiklį, vaikams gali padėti įtarti bakterines infekcijas, taip pat tinkamas bakterinių infekcijų diagnostikai karščiuojantiems, jaunesniems nei 60 d. amžiaus vaikams. Maža prognostinė vertė sepsio diagnostikoje.
C-reaktyvusis baltymas	Naudingas diferencijuojant bakterines ir virusines infekcijas. Kartu su PCT laikomi geriausiais diagnostiniais vaikų sepsio žymenimis.	Koncentracija pradeda didėti praėjus tik 4-6 val., reikšminga padidėja maždaug po 24 val.. Ankstyvoje vaikų sepsio stadijoje gali būti neinformatyvus.	Diagnozuojant vaikų sepsį, jo rezultatą reikėtų interpretuoti kartu su prokalcitoninu. CRB pakilimas nėra būtinas ankstyvajai sepsio diagnostikai.
Prokalcitoninas	Vienas iš diagnostinių kriterijų sunkiai bakterinei infekcijai nustatyti. Į uždegimą reaguoja greičiau nei CRB. Pasižymi didesniu specifiškumu nei citokinai diagnozuojant sepsį.	Dažnai išlieka normos ribose esant lokalioms infekcijoms. Esant normaliai koncentracijai kraujyje negalima atmesti vaikų sepsio įtarimo, ypač ankstyvuojant sepsio periodu.	Vienas labiausiai tinkamų laboratorijos žymenų ankstyvajai sepsio diagnostikai, pasižymi dideliu specifiškumu, pakankamai greitai sureaguoja į infekcinį procesą.
Presepsinas	Ypatingai patikimas diagnostinis biomarkeris naujagimiams. Kartu su PCT ir CRB tinkamas sepsio diagnozės pagrindimui.	Presepsino specifiškumas mažesnis nei CRB ir PCT. Interpretuojant tik vieną šį rodiklį negalima nei patvirtinti, nei atmesti sepsio diagnozės.	Ankstyvoje vaikų sepsio diagnostikoje kartu su CRB ir PCT yra ypatingai naudingi, vienas iš patikimiausių laboratorinių rodiklių sepsio diagnostikoje.
Interleukinas-6	Anksti reikšmingai padidėja prasidėjus uždegimui, taip pat ir sepsiui. Yra vienas iš ankstyvųjų uždegiminių rodiklių.	Nėra specifinis bakterinės infekcijos žymuo, gali rodyti tik vykstantį uždegiminį procesą.	Ankstyvoje vaikų sepsio/sepsinio šoko diagnostikoje turi aukštą prognostinę vertę. Dėl mažesnio specifiškumo ir jautrumo esant normaliai IL-6 koncentracijai negalima atmesti sepsio diagnozės.

3. ANKSTYVAS 1-OS VALANDOS VAIKŲ SEPSIO GYDYMAS IR IŠEITYS

3.1. Pirmos valandos vaikų sepsio gydymo schemos

Atliekant mokslinius tyrimus tampa aišku, kad ankstyvas vaikų sepsio gydymas gali ženkliai sumažinti mirštamumą (8,47). Vaikų sepsio ankstyvo gydymo gairės vis dar nėra galutinai moksliskai pagrįstos, tačiau jų taikymas lemia pagerėjusias ligos išėitis (7,48,49). Siekiant kuo greičiau pradėti gydymą, gydymo įstaigose yra sudaromi kompiuterizuoti protokolai, kurie palengvina vaikų sepsio gairių praktinį pritaikymą, padeda gydytojams anksčiau įtarti sepsį ir laiku paskirti skysčių terapiją, antimikrobinį gydymą ar vazoaktyvius vaistus (5,17,23,50). Vienas iš protokolų pavyzdžių, kuris yra taikomas Great Ormond Street ligoninėje Jungtinėje Karalystėje yra pateikiamas 4-ame paveiksle.



4 paveikslas. Vaikų sepsio gydymo algoritmas (50).

Nors šie protokolai dar turi diskutuotinų vietų ir ne visada yra šimtu procentų veiksmingi, tačiau jų pagalba galima valdyti sepsį, išvengti sepsinio šoko progresavimo ir pagerinti ligos išėitis (7). Ypatinga protokolų nauda stebima žemo ir vidutinio išsivystymo šalyse, kuriose mirštamumas nuo sepsio yra net keturis kartus didesnis nei išsivysčiusiuose regionuose (51). Žinoma, kad pagrindiniai vaikų sepsio pirmos valandos gydymo tikslai yra užtikrinti ir išlaikyti kvėpavimo takų praeinamumą, optimizuoti oksigenaciją ir ventiliaciją, atstatyti ir palaikyti adekvačią poreikiams organų kraujotaką, užtikrinti ankstyvą empirinę antibiotikų terapiją (18,28). Todėl labiausiai pagrįsti protokoluose naudojami punktai yra pasėlių paėmimas ir antibiotikų paskyrimas bei skysčių infuzinė terapija (13). Ankstyvo gydymo protokolo tikslas yra koreguoti vaiko gyvybinius rodiklius, normalizuoti jo sąmonės būklę, sumažinti kapiliarų prisipildymo laiką (<3 s) ir užtikrinti, kad diurezė būtų didesnė nei 1 ml/kg/val. (7,17,28). Pirmos valandos vaikų sepsio gydymas pradedamas didelės tėkmės deguonies (*angl. High Flow*) terapija per nosies kaniules arba 100 % deguonies tiekimu per kaukę, tačiau tiekiant deguonį saturacija (SpO_2) neturėtų viršyti 97 %, siekiant išvengti nepageidaujamų hiperoksijos reiškinių ir laisvų radikalų susidarymo (19,28). Tuo pačiu metu per 5 minutes turi būti įvestas intraveninis kateteris arba intrakaulinė adata (28,52). Efektyviam pirmos valandos sepsio gydymui reikia turėti ne mažiau nei 2 venines ar kaulines prieigas, kurios būtų naudojamos skysčių terapijai, vazoaktyviems vaistams ir antibiotikams, nes kai kurie medikamentai negali būti skiriami per tą pačią prieigą pvz.: epinefrinas ir vankomicinas negali būti skiriami per vieną kateterį (28,34). Punktavus veną ar kaulų čiulpus, svarbu paimti kraujo pasėlį, pirminius laboratorinius tyrimus - BKT (jei punktuota vena), krešėjimo rodiklius, šarmų ir rūgščių balansą, kalcio ir kitų elektrolitų, gliukozės ir laktato tyrimus (28). Uždegiminiai kraujo rodikliai, tokie kaip CRP ar PCT taip pat turėtų būti nustatomi, tačiau vien tik jie neturėtų lemti sepsio diagnozę (7,8,19). Gydant vaikų sepsį dažnai yra stebimi gliukozės kiekio kraujyje pokyčiai, kurie reikalauja skubios korekcijos (7,28). Ankstyvojo gydymo gairės aprašo hipokalcemijos korekciją, nes esant jonizuoto kalcio trūkumui didėja kardiovaskulinės sistemos disfunkcijos tikimybė (53).

Empirinę antibiotikų terapiją reikia pradėti maksimaliomis rekomenduotinomis dozėmis, praėjus ne ilgiau nei 1 val. nuo klinikinio sepsio įtarimo (7,28,52). Antibiotikų terapija neturėtų būti atidėta dėl kraujo pasėlio paėmimo, tačiau kiekvienu atveju privaloma bandyti paimti kraujo pasėlį prieš pirmą antibiotikų dozę, uždelsta antibiotikoterapija yra vienas iš rizikos veiksnių organų disfunkcijos progresavimui ir letaliai ligos išėičiai – kiekviena uždelsta valanda yra lemtinga mirštamumui (7,34). Skiriant empirinę antibiotikų terapiją dažniausiai yra naudojami cefalosporinai (ceftriaksonas, cefipimas) ir vankomicinas, naujagimiams dažniausiai skiriamas ampicilinas kartu su gentamicinu/vankomicinu (28). Esant imunosupresinėms būklės antibiotikų terapijai gali būti naudojami medikamentų deriniai, pridedamas priešgrybinis gydymas, tam tikras sukėlėjų rūšis dengiantys antimikrobiniai vaistai (28). Tinkamai naudojami antibiotikai yra ne tik naudingi

konkrečiam pacientai, tačiau ir mažina mikroorganizmų rezistentiškumo antibiotikams išsivystymą (7).

Pacientai, kuriems įtariamas sepsis turėtų būti monitoruojami – be gyvybinių funkcijų nuolatinės stebėsenos mažiausiai kas 30 min matuojama kūno temperatūra, kas 15 min. AKS, SpO₂, stebima diurezė (28,54).

Skysčių terapija turėtų būti paskirta ligoniui per pirmas 5-10 min, į veną ar kaulą, greitais kristaloidų boliusais 10-20 ml/kg (iki 1000 ml) (naujagimiams 10 ml/kg) pagal paciento svorį, esant poreikiui boliusą galima kartoti iki 60 ml/kg/val. (7,28). Dėl didelio vaikų fiziologinio rezervo, pacientams, sergantiems sepsiu, hipotenzija dažnai nėra stebima, todėl, skiriant skysčius, šalia AKS svarbūs rodikliai yra diurezė, sąmonės būklė, kapiliarų prisipildymo laikas, taip pat būtina stebėti, ar neatsiranda skysčių pertekliaus požymių – karkalų plaučiuose, kardiomegalijos, plaučių edemos ir dėl jos atsiradusios hipoksemijos, padidėjusio kvėpavimo raumenų darbo, hepatomegalijos (7,28). Savalaikė skysčių terapija sutrumpina ligonių gydymą intensyvios terapijos skyriuose, hospitalizacijos trukmę ir yra siejama su geresniu išgyvenamumu (7,55).

Jei minėti pirmos valandos pagalbos veiksmai neduoda tikėtinų rezultatų, reikėtų nedelsiant iškviesti vaikų intensyviosios terapijos gydytoją konsultacijai, taip pat apsvarstyti inotropinių vaistų skyrimą. Taigi, tik laiku įtarus ir per pirmąją valandą pritaikius minėtus vaikų sepsio pagalbos ir gydymo žingsnius (kraujo pasėlio paskyrimas, plataus veikimo spektro antibakterinio gydymo ir skysčių infuzinės terapijos skyrimas) galima tikėtis gerų ligos išiečių, išvengti paciento mirties ar ilgalaikių sveikatos pasekmių.

3.2.Pirmos valandos sepsio gydymo įtaka išėjimams

Sepsis išlieka viena pagrindinių priežasčių, dėl kurios miršta vaikai. Apie 1/3 sepsiu susirgusių vaikų miršta, todėl yra svarbu apžvelgti ir suprasti, kokią naudą išgyvenamumui gali suteikti ankstyva diagnostika ir gydymas (13). Savalaikė vaikų sepsio diagnostika ir gydymas sumažina mirties atvejų skaičių ir padeda išvengti ilgalaikių ligos pasekmių, tokių kaip inkstų funkcijos nepakankamumas, širdies pažeidimas, neurokognityvinė disfunkcija ir kt. (56).

Idris V. R. Evans ir kt. Niujorko valstijoje atliko kohortinį tyrimą ir ištyrė 2014-2016 m. 54 ligoninėse gydytus 1179 pacientus, išanalizavo ryšį tarp protokolų pritaikymo per pirmąją valandą ir mirties rizikos ligoninėje. Reikšmingas mirties rizikos ligoninėje sumažėjimas buvo stebimas tik 279 pacientams, kuriems buvo pritaikytas visas protokolai (šansų santykis mirties rizikai ligoninėje (ŠS) = 0,59, P = 0,2). Pacientams, kuriems buvo pritaikytas tik 1 protokolo komponentas, mirties tikimybė ligoninėje ženkliai nesumažėjo (pritaikius tik kraujo pasėlį ŠS = 0,73, P = 0,1; antibakterinį gydymą ŠS = 0,78, P = 0,18; skysčių terapiją boliusais ŠS = 0,88, P = 0,56). Pirmos valandos sepsio algoritmo pritaikymas taip pat sumažino hospitalizacijos trukmę. Taigi, rezultatai parodė, kad pirmos

valandos protokolo taikymas yra reikšmingas, siekiant sumažinti mirštamumą nuo sepsio, tačiau svarbu pritaikyti visus jo komponentus, nes pavieniai protokolo žingsniai nėra reikšmingi, siekiant pagerinti vaikų sepsio išeitis (47).

Kitoje retrospektyvinėje mokslinėje studijoje, atliktoje Filadelfijoje, buvo norima apžvelgti, kaip pavėluotas antibakterinio gydymo paskyrimas diagnozavus sepsį koreliuoja su vaikų, gydytų intensyvios terapijos skyriuose, mirštamumu. Vidutinis laikas nuo sepsio diagnozavimo iki antibiotikų terapijos paskyrimo siekė 140 min, bet tik vidutiniškai praėjus 177 min buvo paskirti tinkami, gydymo gairėse aprašomi, antibiotikai. Kiekviena pavėluoto antibakterinio gydymo valanda didino mirštamumo riziką – mirties tikimybė ženkliai padidėjo praėjus 3 ir daugiau valandų. Taigi, pavėluotas antibakterinio gydymo pritaikymas, gydant vaikų sepsį, yra vienas iš veiksnių, didinančių mirties riziką (57).

Atliekant ir kitus mokslinius tyrimus paaiškėjo, jog ankstyva sepsio diagnostika ir gydymas akivaizdžiai sumažina letalias ligos išeitis. Laiku įvykdžius daugelį protokolo žingsnių, atskiri komponentai nėra tokie svarbūs ligos išeitims – vien tik pati antibiotikų terapija, pritaikius likusius gydymo algoritmo komponentus, nėra tokia reikšminga – mirties tikimybė ženkliai pradeda didėti pavėlavus skirti antibakterinį gydymą mažiausiai 3-4 valandas nuo sepsio diagnozavimo, jei kiti protokolo komponentai yra vykdomi (56). Atidėliotina antibiotikų terapijos pradžia su kiekviena valanda sumažina išgyvenamumą vidutiniškai 7 % (26). Išsivysčius sunkiam sepsiui ar sepsiniam šokui, ištirta, kad pacientai, kurie buvo pradėti gydyti per pirmąsias 30 min nuo ligos diagnozavimo, turėjo ryškiai mažesnę mirties riziką nei tie, kurie buvo pradėti gydyti praėjus daugiau nei 1 val. Pradėjus gydymą skysčių infuzine terapija per pirmąją valandą, mirties rizika sumažėjo trečdaliu (48). Neturtinguose Brazilijos regionuose buvo atliktas retrospektyvinis kohortinis tyrimas, siekiant išanalizuoti, ar sepsio gydymo algoritmo pritaikymas (3 komponentai - kraujo pasėlio, kraujo dujų ir kiti kraujo tyrimai, antibiotikų terapija per pirmąją valandą nuo sepsio diagnozavimo ir skysčių infuzinė terapija 10-20 ml/kg) sumažina mirties tikimybę nuo sepsio ar sepsinio šoko ir turi įtakos organų disfunkcijos prevencijai. Pacientai, kuriems buvo pritaikyti visi trys anksčiau paminėti komponentai, buvo trumpiau hospitalizuoti, stebėta mažiau organų disfunkcijos atvejų, taip pat mažėjo sepsinio šoko išsivystymo tikimybė. Mirties tikimybė po protokolo pritaikymo sumažėjo vėlesniu ligos periodu (51).

Taigi, pagrindinis veiksnys, lemiantis ligos išeitis, yra savalaikis diagnostikos ir gydymo gairių pritaikymas. Šiuo metu sepsio diagnostikos ir gydymo gairės vis dar nėra plačiai taikomos, nors tik laiku pritaikius visą gydymo protokolą galima pagerinti ligos išeitis. (7,8,57).

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. Vaikų sepsio problema yra aktuali visame pasaulyje dėl didelio vaikų sergamumo sepsiu ir didelio mirštamumo juo susirgus.
2. Sepsio paplitimas vaikų amžiaus grupėje padidėjo dėl pagerėjusios diagnostikos, tačiau mirštamumas dar išlieka didelis nepaisant vakcinacijos ir antibakterinio gydymo prieinamumo.
3. Sepsio paplitimo duomenys yra netikslūs, nes nėra vieningo vaikų sepsio apibrėžimo.
4. Vaikų sepsio etiologija yra labai įvairi ir kintanti, jai įtakos turi ne tik vaiko amžius ir gretutinės ligos, bet ir vakcinacija bei neracionalus antibiotikų naudojimas.
5. Ankstyvoji vaikų sepsio diagnostika yra paremta klinikinių simptomų, leidžiančių įtarti sepsį, ir laboratorinių žymenų CRB ir PCT visuma; svarbu paminėti, kad tyrimai atliekami ir tampa diagnostikai vertingi tik esant vaikų sepsiui būdingai klinikinei išraiškai.
6. Pirmos valandos įtariamo sepsio gydymo protokolai padeda valdyti sepsį ir išvengti sepsinio šoko progresavimo; labiausiai pagrįsti protokoluose naudojami punktai yra pasėlių paėmimas ir antibiotikų paskyrimas bei skysčių infuzinė terapija.
7. Pagrindinis veiksnys, lemiantis sepsio išėitis ir atokius gydymo rezultatus, yra savalaikis diagnostikos ir gydymo gairių pritaikymas.

Rekomendacija

1. Įtariamo vaikų sepsio diagnostikos ir pirmos valandos gydymo schemas turėtų būti parengtos ir naudojamos visose gydymo įstaigose, kuriose teikiama skubi pagalba vaikams.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Biban P, Carrol ED, ir kt. Criteria for Pediatric Sepsis—A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce*. *Crit Care Med.* 2022 m. sausio;50(1):21–36.
2. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, ir kt. Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 m. gegužės 15 d.;191(10):1147–57.
3. Born S, Dame C, Matthäus-Krämer C, Schlapbach LJ, Reichert F, Schettler A, ir kt. Epidemiology of Sepsis Among Children and Neonates in Germany: Results From an Observational Study Based on Nationwide Diagnosis-Related Groups Data Between 2010 and 2016. *Crit Care Med.* 2021 m. liepos 1 d.;49(7):1049–57.
4. On behalf of the EUCLIDS consortium, Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, ir kt. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care.* 2018 m. gruodžio;22(1):143.
5. Johan Groeneveld AB. Risk factors for increased mortality from hospital-acquired versus community-acquired infections in febrile medical patients. *Am J Infect Control.* 2009 m. vasario 1 d.;37(1):35–42.
6. Bobelytė O, Gailiūtė I, Zubka V, Žilinskaitė V. Sepsis epidemiology and outcome in the paediatric intensive care unit of Vilnius University Children's Hospital. *Acta Medica Litu.* 2017 m.;24(2):113–20.
7. Mathias B, Mira JC, Larson SD. Pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2016 m. birželio;28(3):380–7.
8. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, Aronson PL, Ashby DW, Neuman MI, ir kt. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020 m. spalio;1(5):981–93.
9. Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part one). *Arch Argent Pediatr* [Prieiga per internetą]. 2019 m. vasario 1 d. . Adresas: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/v117n1a13e.pdf>
10. Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anesthesiol.* 2021 m. balandžio;34(2):71–6.
11. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018 m. kovo;6(3):223–30.
12. Tan B, Wong JJM, Sultana R, Koh JCJW, Jit M, Mok YH, ir kt. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019 m. balandžio 1 d.;173(4):352.
13. Harley A, Schlapbach LJ, Johnston ANB, Massey D. Challenges in the recognition and management of paediatric sepsis — The journey. *Australas Emerg Care.* 2022 m. kovo;25(1):23–9.
14. Atreya MR, Wong HR. Precision medicine in pediatric sepsis. *Curr Opin Pediatr.* 2019 m. birželio;31(3):322–7.

15. Peshimam N, Nadel S. Sepsis in children: state-of-the-art treatment. *Ther Adv Infect Dis*. 2021 m. sausio;8:204993612110553.
16. Pawar A, Raut A, Kalrao V, Jacob J, Godha I, Thomas R. Etiology and Clinical Outcomes of Neonatal and Pediatric Sepsis. *Arch Pediatr Infect Dis [Prieiga per internetą]*. 2016 m. balandžio 1 d. Adresas: <https://brief.land/apid/articles/20290.html>
17. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, ir kt. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 m. vasario;21(2):e52.
18. Emr BM, Alcamo AM, Carcillo JA, Aneja RK, Mollen KP. Pediatric Sepsis Update: How Are Children Different? *Surg Infect*. 2018 m. vasario;19(2):176–83.
19. The University of Texas-Health Science Center at Houston Medical School, Mendez D. Sepsis in Children. *Emerg Med Trauma Surg Care*. 2015 m. gegužės 4 d.;2(2):1–10.
20. Levine OS, Knoll MD, Jones A, Walker DG, Risko N, Gilani Z. Global status of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines: evidence, policies, and introductions. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 m. birželio;23(3):236–41.
21. Riley C, Wheeler DS. Prevention of Sepsis in Children: A New Paradigm for Public Policy. *Crit Care Res Pract*. 2012 m.;2012:437139.
22. Shearer JC, Stack ML, Richmond MR, Bear AP, Hajjeh RA, Bishai DM. Accelerating Policy Decisions to Adopt Haemophilus influenzae Type b Vaccine: A Global, Multivariable Analysis. *PLoS Med*. 2010 m. kovo 16 d.;7(3):e1000249.
23. Patel K, McElvania E. Diagnostic Challenges and Laboratory Considerations for Pediatric Sepsis. *J Appl Lab Med*. 2019 m. sausio 1 d.;3(4):587–600.
24. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Spycher BD, ir kt. Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2018 m. spalio 1 d.;201:106-114.e4.
25. Pedro T da CS, Morcillo AM, Baracat ECE. Etiology and prognostic factors of sepsis among children and adolescents admitted to the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015 m.;27(3):240–6.
26. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019 m. sausio;7:205031211983504.
27. Huerta LE, Rice TW. Pathologic Difference between Sepsis and Bloodstream Infections. *J Appl Lab Med*. 2019 m. sausio 1 d.;3(4):654–63.
28. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 m. vasario;35(1):123–38.
29. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, Sepsis M of the ICC on P. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 m. sausio;6(1):2–8.
30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, ir kt. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 m. vasario 23 d.;315(8):801–10.

31. Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res.* 2022 m. sausio;91(2):267–9.
32. The Lancet Child & Adolescent Health. Paediatric sepsis: timely management to save lives. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 m. kovo;4(3):167.
33. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA.* 2014 m. balandžio 2 d.;311(13):1308–16.
34. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. [Recommendations for the management of pediatric septic shock in the first hour (part two)]. *Arch Argent Pediatr.* 2019 m. vasario 1 d.;117(1):e24–33.
35. Septic shock in children: Rapid recognition and initial resuscitation (first hour) - UpToDate [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://www.uptodate.com/contents/septic-shock-in-children-rapid-recognition-and-initial-resuscitation-first-hour/print>
36. Powell R, Jeavons K. Identifying paediatric sepsis: the difficulties in following recommended practice and the creation of our own pathway. *Arch Dis Child.* 2018 m. sausio 1 d.;103(1):114–114.
37. Paul R. Recognition, Diagnostics, and Management of Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Pediatr Clin.* 2018 m. gruodžio 1 d.;65(6):1107–18.
38. Eisenberg MA, Balamuth F. Pediatric sepsis screening in US hospitals. *Pediatr Res.* 2022 m.;91(2):351–8.
39. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018 m. balandžio 13 d.;9:754.
40. Stol K, Nijman RG, van Herk W, van Rossum AMC. Biomarkers for Infection in Children: Current Clinical Practice and Future Perspectives. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 m. birželio;38(6S):S7–13.
41. Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García JJ, Astobiza E, Garrido-Romero R, Velasco-Rodríguez J, ir kt. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 m. birželio;31(6):645–7.
42. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, ir kt. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017 m. rugpjūčio 3 d.;5(1):51.
43. Yoon SH, Kim EH, Kim HY, Ahn JG. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systemic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019 m. rugpjūčio 30 d.;19(1):760.
44. Sakyi SA, Enimil A, Adu DK, Ephraim RD, Danquah KO, Fondjo L, ir kt. Individual and combined bioscore model of presepsin, procalcitonin, and high sensitive C - reactive protein as biomarkers for early diagnosis of paediatric sepsis. *Heliyon.* 2020 m. rugsėjo 14 d.;6(9):e04841.
45. Wong HR. Pediatric sepsis biomarkers for prognostic and predictive enrichment. *Pediatr Res.* 2022 m. sausio;91(2):283–8.

46. Oeser C, Pond M, Butcher P, Bedford Russell A, Henneke P, Laing K, ir kt. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS ONE*. 2020 m. sausio 24 d.;15(1):e0226817.
47. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, ir kt. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. *JAMA*. 2018 m. liepos 24 d.;320(4):358–67.
48. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DSF, Gottschald AFC, Moura JDG, Shibata ARO, ir kt. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care*. 2008 m. gruodžio;24(12):810–5.
49. Kessler DO, Walsh B, Whitfill T, Dudas RA, Gangadharan S, Gawel M, ir kt. Disparities in Adherence to Pediatric Sepsis Guidelines across a Spectrum of Emergency Departments: A Multicenter, Cross-Sectional Observational In Situ Simulation Study. *J Emerg Med*. 2016 m. kovo;50(3):403–415.e1-3.
50. GOSH_Sepsis_6_Protocol.pdf [Prieiga per internetą]. Adresas: https://media.gosh.nhs.uk/documents/GOH_Sepsis_6_Protocol.pdf
51. Medeiros DNM, Mafra ACCN, Carcillo JA, Troster EJ. A Pediatric Sepsis Protocol Reduced Mortality and Dysfunctions in a Brazilian Public Hospital. *Front Pediatr*. 2021 m. lapkričio 8 d.;9:757721.
52. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, ir kt. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 m. vasario;41(2):580–637.
53. Principi T, Schonfeld D, Weingarten L, Schneeweiss S, Rosenfield D, Ernst G, ir kt. Update in Pediatric Emergency Medicine: Pediatric Resuscitation, Pediatric Sepsis, Interfacility Transport of the Pediatric Patient, Pain and sedation in the Emergency Department, Pediatric Trauma. *Update Pediatr*. 2018 m. balandžio 17 d.;223–49.
54. Overview | Sepsis: recognition, diagnosis and early management | Guidance | NICE [Prieiga per internetą]. NICE. Adresas: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>
55. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, ir kt. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 m. vasario 1 d.;191(3):309–15.
56. Green AM, Wolf J. Early Recognition of Sepsis Saves Lives, but a 1-Hour Antibiotic Target Misses the Mark. *Hosp Pediatr*. 2020 m. balandžio 1 d.;10(4):381–3.
57. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, ir kt. Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis*. *Crit Care Med*. 2014 m. lapkričio;42(11):2409–17.