

JUSTYNA POHLAND

**CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA
I LABORATORYJNA
DZIECI Z SEPSĄ**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Praca realizowana w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Wojciech Służewski

pod kierunkiem Promotora

Prof. dr hab. med. Iwony Mozer – Lisewskiej

z Kliniki Chorób Zakaźnych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

POZNAŃ 2012

*Składam serdeczne podziękowania
Pani Profesor Iwonie Mozer – Lisewskiej
za nieocenioną pomoc, cenne wskazówki i życzliwość,*

*Pani Profesor Magdalenie Figlerowicz
i
Panu Profesorowi Wojciechowi Służewskiemu
za wyrozumiałość, motywację i serdeczność,*

oraz

*Rodzinie i Przyjaciółom
za wiarę i wsparcie w dążeniu do celu*

SPIS TREŚCI

1. Wykaz skrótów	4
2. Wstęp	6
2.1. Podstawowe definicje i terminologia posocznic.....	6
2.2. Epidemiologia posocznic.....	8
2.3. Patogeneza posocznic.....	10
2.4. Wybrane aspekty diagnostyki mikrobiologicznej i laboratoryjnej posocznic	13
2.5. Czynniki etiologiczne i sprzyjające rozwojowi sepsy.....	25
2.6. Wytyczne postępowania terapeutycznego w sepsie.....	35
3. Cel pracy	37
4. Materiał i metodyka badań	38
4.1. Kryteria włączenia i wyłączenia, grupa badana.....	38
4.3. Metodyka analizy obrazu klinicznego i profilu laboratoryjnego.....	39
4.4. Badania statystyczne.....	42
4.5. Opinia Komisji Bioetycznej.....	42
5. Wyniki badań	43
5.1. Analiza demograficzna i epidemiologiczna grupy badanej.....	43
5.2. Analiza przebiegu klinicznego sepsy w grupie badanej.....	47
5.3. Analiza wybranych aspektów mikrobiologicznych sepsy w grupie badanej...	68
5.4. Analiza wybranych aspektów laboratoryjnych sepsy w grupie badanej.....	86
5.5. Analiza kliniczna, mikrobiologiczna i laboratoryjna pacjentów zmarłych w przebiegu sepsy.....	104
6. Dokumentacja fotograficzna i radiologiczna	111
7. Omówienie wyników i dyskusja	114
8. Wnioski	127
9. Streszczenie	128
10. Piśmiennictwo	132
11. Spis tabel i rycin	146
12. Załączniki	150

1. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACCP	<i>ang. American College of Chest Physicians</i> Amerykańskie Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej
ALT	<i>ang. Alanine transaminase</i> Aminotransferaza alaninowa
APC	<i>ang. Activated Protein C</i> Aktywowane białko C
APTT	<i>ang. Activated Partial Thromboplastin Time</i> Czas kaolinowo – kefalinowy
ARF	<i>ang. Acute Renal Failure</i> Ostra niewydolność nerek
AST	<i>ang. Asparagine aminotransferase</i> Aminotransferaza asparaginianowa
AT III	<i>ang. Antithrombin III</i> Antytrombina III
CARS	<i>ang. Compensatory anti – inflammatory response syndrome</i> Kompensacyjna reakcja przeciwzapalna
CDC	<i>ang. Centers for Disease Control and Prevention</i> Centrum Zwalczania i Zapobiegania Chorób
CoNS	<i>ang. Coagulase-negative staphylococci</i> Gronkowce koagulazaujemne
CREA	<i>ang. Creatinine</i> Kreatynina
CRP	<i>ang. C-reactive protein</i> Białko C – reaktywne
DIC	<i>ang. Disseminated intravascular coagulation</i> Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
DNA	<i>ang. deoxyribonucleic acid</i> Kwas deoksyrybonukleinowy
EPCR	<i>ang. Epithelial protein C receptor</i> Receptor śródbłonkowy białka C
FDP	<i>ang. Fibrinogen degradation products</i> Produkty degradacji fibrynogenu
TF	<i>ang. Tissue Factor</i> Czynnik tkankowy
TFPI	<i>ang. Tissue factor pathway inhibitor</i> inhibitor drogi czynnika tkankowego
GAS	<i>ang. Group A Streptococcus</i> Paciorkowce grupy A
GBS	<i>ang. Group B Streptococcus</i> Paciorkowce grupy B
GFR	<i>ang. Glomerular Filtration Rate</i> Współczynnik przesączania kłębuszkowego
IFN – γ	<i>ang. Interferon-gamma</i> Interferon gamma
IL	<i>ang. Interleukin</i> Interleukina
KOROUN	Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń

	Ośrodkowego Układu Nerwowego
LPS	<i>ang. Lipopolysaccharide</i> Lipopolisacharyd
MARS	<i>ang. Mixed antagonists response syndrome</i> Zespół mieszanej reakcji antagonistycznej
MHC	<i>ang. Major Histocompatibility Complex</i> Główny kompleks zgodności tkankowej
MRSA	<i>ang. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> Staphylococcus aureus metycylinooporny
MODS	<i>ang. Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i> Zespół Dysfunkcji Wielonarządowej
OB	Odczyn Biernackiego
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PAMP	<i>ang. Pathogen associated molecular patterns</i> Molekularne wzorce patogenów
PCR	<i>ang. Polymerase Chain Reaction</i> Reakcja Łańcuchowa Polimerazy
PCT	<i>ang. Procalcitonin</i> Prokalcytonina
PGRPs	<i>ang. Peptidoglycan recognition proteins</i> Białka rozpoznające peptydoglikan
PLT	<i>ang. Platelet Count</i> Liczba płytek krwi
PT	<i>ang. Prothrombin Time</i> Czas protrombinowy
SCCM	<i>ang. Society of Critical Care Medicine</i> Towarzystwo Medycyny Opieki Stanów Krytycznych
SIRS	<i>ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> Zespół Uogólnionej Reakcji Zapalnej
SSC	<i>ang. Surviving Sepsis Campaign</i> Kampania „Przeżyć Sepsę”
TLR	<i>ang. Toll-like receptor</i> Receptor Toll – podobny
TM	<i>ang. Thrombomodulin</i> Trombomodulina
TNF	<i>ang. Tumor Necrosis Factor</i> Czynnik martwicy guza
WBC	<i>ang. White Blood Cells</i> Liczba krwinek białych
WHO	<i>ang. World Health Organization</i> Światowa Organizacja Zdrowia
VISA	<i>ang. Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus</i> Staphylococcus aureus o obniżonej wrażliwości na wankomycynę
VRSA	<i>ang. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus</i> Staphylococcus aureus oporny na wankomycynę
ZOMR	Zapalenie opon mózgowo – rdzeniowych
ZUM	Zakażenie układu moczowego

2. WSTEP

Sepsa stanowi bardzo poważny, stale aktualny problem zdrowotny będący jednym z największych wyzwań medycyny. Jest zjawiskiem patofizjologicznym o skomplikowanym patomechanizmie, u podstawy którego leżą zaburzenia regulacji i kontroli odpowiedzi typu zapalnego. Zjawisko to rozumie się jako kliniczny stan chorego manifestujący się układową odpowiedzią zapalną indukowaną zakażeniem. Zdolność do wzbudzenia takowej odpowiedzi w kontakcie z antygenem jest wynikiem złożonych zależności między wrodzonymi i nabytymi mechanizmami odpornościowymi. U dzieci mechanizmy te, nie do końca wykształcone i dojrzałe sprawiają, że sepsa staje się problemem o tym trudniejszym do przewidzenia przebiegu i konsekwencjach.

W niniejszym opracowaniu podjęto próbę scharakteryzowania obrazu klinicznego sepsy u dzieci oraz jej profilu laboratoryjnego w odniesieniu do rodzaju czynników etiologicznych a także próbę wytypowania czynników niekorzystnych prognostycznie.

2.1. Podstawowe definicje i terminologia posocznic

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci definicja sepsy ulegała istotnym modyfikacjom. Do niedawna mianem posocznicy określano ciężką bakteryjną infekcję przestrzeni wewnątrznaczyniowej, co w prostej linii prowadziło do nadinterpretacji gdyż w myśl tej zasady każdy dodatni wynik posiewu krwi upoważniał do rozpoznania posocznicy. Ta definicja posiadała również inną istotną wadę – nie uwzględniała stanu klinicznego, który odzwierciedlałby odpowiedź organizmu na toczące się zakażenie. Z tego względu w 1992 roku, na podstawie konsensusu dwóch amerykańskich towarzystw – Amerykańskiego Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej /ang. *American College of Chest Physicians – ACCP*/ oraz Towarzystwa Medycyny Opieki Stanów Krytycznych /ang. *Society of Critical Care Medicine – SCCM*/, wprowadzono pojęcie Zespołu Uogólnionej Reakcji Zapalnej /ang. *Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS*/ [1]. Reakcja ta może być wywołana przez każdy czynnik miejscowy lub uogólniony, infekcyjny lub nieinfekcyjny (uraz mechaniczny, cieplny, ostre zapalenie trzustki). Posocznica to SIRS wywołany przez zakażenie, a więc dla jej rozpoznania konieczne jest spełnienie obydwu warunków – udokumentowanie lub poważne podejrzenie obecności zakażenia oraz stwierdzenie wykładników reakcji zapalnej [1 – 3].

Poniżej zestawiono podstawowe pojęcia i definicje dotyczące sepsy. Podkreślenia wymaga fakt, że kryteria opracowywane były wyjściowo dla pacjentów dorosłych, a ich

przełożenia na grupę pediatryczną dokonywało wielu badaczy [4 – 6]. Niniejsze opracowanie opiera się na wytycznych Goldsteina i wsp [5].

Zakażenie to odpowiedź zapalna na obecność drobnoustrojów lub ich inwazji do fizjologicznie jałowych tkanek gospodarza.

- Bakteriemia to obecność żywych bakterii we krwi.
- Zespół Uogólnionej Reakcji Zapalnej /SIRS/ to uogólniona reakcja zapalna organizmu powstała w odpowiedzi na bodziec infekcyjny lub nieinfekcyjny, którą charakteryzują przynajmniej dwa spośród kryteriów wymienionych w Tabeli 1.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej /na podstawie opracowania Goldsteina i wsp [5]/

Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej – SIRS	
1	Ciepłota ciała $> 38,5^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$ (temperatura mierzona w odbytnicy, pęcherzu moczowym, jamie ustnej lub cewnikami centralnymi)
2	Tachykardia określana jako średnia częstość tętna > 2 SD normy dla wieku przy braku działania czynników stymulujących oraz leków lub niewyjaśnione przyspieszenie akcji serca utrzymujące się od 0,5 – 4 godzin lub u dzieci < 1 roku życia bradykardia < 10 centyla dla wieku przy braku działania leków i czynników zwalniających czynność serca, utrzymująca się $> 0,5$ godziny
3	Średnia częstość oddechów > 2 SD normy dla wieku lub konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej z powodu ostrej niewydolności oddechowej (lecz nie w następstwie choroby nerwowo – mięśniowej lub działania leków)
4	Liczba leukocytów podwyższona lub obniżona w stosunku do wieku (lecz nie w wyniku chemioterapii) lub $>10\%$ niedojrzałych neutrofilów w rozmazie krwi obwodowej

- Sepsa to SIRS powstały w odpowiedzi na ustaloną infekcję. Oprócz zlokalizowania źródła infekcji lub jego podejrzenia konieczne jest stwierdzenie obecności co najmniej dwóch objawów SIRS. Jak podkreślają Bone i wsp. tachykardia i *tachypnoe* są popularnymi objawami wielu chorób dziecięcych, toteż należałoby uznać, że dla

rozpoznania sepsy w grupie pediatrycznej wymagana jest obecność gorączki/hipotermii oraz odchyleń w liczbie leukocytów [6].

- Ciężka sepsa /ang. *Severe sepsis*/ to posocznica z towarzyszącą niewydolnością narządową: sercowo – naczyniową lub ostrą niewydolnością oddechową lub niewydolnością dwóch lub więcej innych narządów, przy czym niewydolność ta musi być wywołana przez samą posocznicę a nie chorobę podstawową lub inne czynniki. W obrębie tej definicji kryje się dodatkowo pojęcie Zespołu Dysfunkcji Wielonarządowej /ang. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS*/ rozumianej jako stan, w którym u pacjenta z objawami ostrej choroby dochodzi do upośledzenia czynności narządów w stopniu uniemożliwiającym utrzymanie homeostazy organizmu bez interwencji terapeutycznej.

Kryteria rozpoznania MODS przedstawiono w Tabeli 2 stanowiącej załącznik nr 1 do niniejszego opracowania.

Zakresy norm, zależne od wieku, dla czynności życiowych i leukocytozy przedstawiono w Tabeli 3 stanowiącej załącznik nr 2.

- Wstrząs septyczny wywołany posocznicą to hipotensja przebiegająca z dysfunkcją układu sercowo – naczyniowego zdefiniowaną w Tabeli 2. Nadmienić jednak należy, że dzieci w odróżnieniu od osób dorosłych, mimo klinicznie oczywistych wykładników wstrząsu, mogą długo nie spełniać kryteriów rozpoznania hipowolemii. Z tego względu, Carcillo i wsp. definiują wstrząs septyczny w grupie pediatrycznej jako tachykardię współistniejącą z postępującą hipoperfuzją tkankową, objawiającą się deficytem tętna, powrotem włośniczkowym > 2 sekund, marmurkowatymi, wychłodzonymi kończynami oraz zmniejszonym wydalaniem moczu [7].

Takie schematyczne ujęcie tematu zwraca uwagę na dynamikę rozwoju objawów klinicznych – od SIRS, przez posocznicę aż do jej najcięższej postaci – wstrząsu septycznego z MODS.

2.2. Epidemiologia posocznic

W Polsce w latach 2003 – 2008 wszystkie posocznice podlegały obowiązkowemu zgłoszeniu i rejestracji. Od roku 2009 w rejestracji zachorowań prowadzonej przez Zakład

Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny wyodrębnia się jedynie posocznicę o etiologii *Salmonella*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Dane epidemiologiczne dotyczące występowania tej jednostki chorobowej pozostają w związku z tym niepełne. Niedoszacowanie to wynika w dużej mierze z niejednoznacznej do niedawna definicji sepsy, braku konsekwencji w wytycznych dotyczących rejestracji nowych przypadków, ale także słabej znajomości przepisów Ustawy o Chorobach Zakaźnych i Zakażeniach [8]. Dlatego jednym z głównych zadań, jakie postawiła przed sobą Polska Grupa Robocza ds. Sepsy, stało się oszacowanie częstości występowania posocznicy oraz skuteczności ich leczenia na oddziałach intensywnej terapii /OIT/ w Polsce. Wdrażany od 2003 roku internetowy, dobrowolny system zbierania danych o tym zespole zapoczątkował zgłoszeniem do rejestru do 2004 roku ponad 1000, a do 2006 ponad 3000 przypadków ciężkiej sepsy. Stwierdzono na podstawie zanalizowanego materiału, że ciężka sepsa stanowi główną przyczynę zgonów na OIT w naszym kraju, roczna zachorowalność na ciężką sepsę wynosi 34 przypadki na 100 000 osób, a na wszystkie stopnie nasilenia sepsy 91 przypadków na 100 000 osób [9 – 10]. Jak wynika z doniesień Państwowego Zakładu Higieny w 2010 roku zarejestrowano ogółem 419 przypadków posocznicy z czego 154 przypadków dotyczyło posocznicy meningokokowej, 172 pneumokokowej, 76 salmonelozowej a 17 o etiologii *Haemophilus influenzae* [11].

W 2003 roku opublikowano wyniki największego, retrospektywnego badania epidemiologicznego dotyczącego występowania posocznicy w Stanach Zjednoczonych, w którym poddano ocenie wszystkich pacjentów hospitalizowanych w latach 1979 – 2000 w blisko 500 ośrodkach. Wśród nich wytypowano blisko 10,5 mln przypadków posocznicy, co stanowiło 1,3% wszystkich hospitalizacji [12]. Biorąc pod uwagę fakt, że szacunkowy koszt leczenia jednego chorego z posocznicą oceniono na średnio 50 000 dolarów, a roczne wydatki związane z terapią pacjentów z posocznicą na 17 mld dolarów, ekonomiczny wymiar sepsy staje się sprawą niebagatelną.

Podobnych szacunkowych danych dla grupy pediatrycznej jest zdecydowanie mniej. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia /ang. *World Health Organization – WHO*/ oceniającego dane z 2008 roku, sepsa plasuje się na 3 miejscu wśród przyczyn śmiertelności noworodków, zaraz za powikłaniami wcześniactwa i asfiksją okołoporodową. Wśród dzieci starszych, do 5 roku życia, częstość zgonów z powodu sepsy jest dużo niższa [13]. Dane uzyskane z najpełniejszego do tej pory badania epidemiologicznego dotyczącego występowania sepsy u dzieci wskazują, że rocznie w Stanach Zjednoczonych

hospitalizowanych jest ponad 42 tysiące dzieci z ciężką sepsą a roczne koszty leczenia nieletnich pacjentów sięgają 2 mld dolarów [14].

Mimo ciągłego rozwoju współczesnych możliwości leczniczych, nowych generacji antybiotyków, udoskonalania opieki na OIT częstość rozpoznawania sepsy wyrażana współczynnikiem zapadalności na całym świecie wydaje się mieć tendencję wzrostową. Głównymi przyczynami takiego stanu są m.in.: zwiększająca się inwazyjność procedur medycznych, rosnąca liczba chorych z obniżoną odpornością, zwiększające się zużycie antybiotyków o szerokim spektrum działania oraz starzenie się społeczeństw.

2.3. Patogeneza posocznic

Patogeneza sepsy jest zjawiskiem niecałkowicie poznanym i złożonym, dlatego jej szczegółowe scharakteryzowanie wykracza dalece poza ramy tego opracowania. Dla uproszczenia można przyjąć, że sepsa jest następstwem interakcji między drobnoustrojami lub ich toksynami oraz elementami układu odpornościowego gospodarza. Według aktualnie obowiązującej koncepcji u podłoża posocznicy leży niedostateczne działanie przeciwzapalne, które niewystarczająco hamuje odpowiedź prozapalną, powodując jej uogólnienie i nasilenie uszkodzeń narządowych [15].

Za zainicjowanie całości procesu odpowiedzi gospodarza na wniknięcie antygeny odpowiadają mechanizmy odporności wrodzonej. Jej elementy, zarówno rozpuszczalne jak i komórkowe, wspólnie z systemem receptorów błonowych rozpoznają antygeny, aktywują komórki układu odpornościowego i zapoczątkowują syntezę czynników prozapalnych [16]. W rozpoznawaniu antygenów bakteryjnych kluczową funkcję pełnią receptory rozpoznające molekularne wzorce patogenów /*ang. pathogen associated molecular patterns – PAMP*/. Do tej grupy zalicza się m.in. receptory Toll – podobne /*ang. Toll – like receptors – TLR*/ oraz białka rozpoznające peptydoglikan /*ang. peptidoglycan recognition proteins – PGRPs*/ [17].

Głównym antygenem bakterii Gram – ujemnych jest lipopolisacharyd /*ang. lipopolysaccharide – LPS*/ składający się z lipidu A, polisacharydowego rdzenia i antygeny O. Ten ostatni, jako najbardziej zmienna część LPS, jest główną determinantą antygenową. Za transdukcję sygnału do komórek efektorowych odpowiedzialna jest sieć receptorów TLR, głównie typu 4, dla których głównym ligandem jest lipid A. W ten sposób LPS aktywuje głównie makrofagi prowadząc do wytwarzania licznych mediatorów zapalenia, takich jak interleukiny 1, 6, 8 /*ang. Interleukin – IL*/, interferon czy kluczowej dla rozwoju reakcji

prozapalnej cytokiny – czynnika martwicy guza alfa /ang. *Tumor necrosis factor – TNF – α* / [17, 18].

Za aktywność biologiczną bakterii Gram – dodatnich odpowiedzialne są liczne czynniki wirulencji, ale dla patogenezы sepsy kluczowe znaczenie, bo prozapalne, wydają się mieć: peptydoglikan stanowiący główną masę ściany komórkowej, kwas lipotejchojowy będący funkcjonalnym odpowiednikiem LPS oraz, w niektórych przypadkach egzotoksyny pełniące funkcję superantygenów. Peptydoglikan rozpoznawany jest przez białka PGRPs, ale także podobnie jak kwas lipotejchojowy przez TLR typu 2. PGRPs występują na neutrofilach, komórkach szpiku kostnego, migdałków, grasicy i hepatocytach. Ich działanie jest związane z aktywacją czynników jądrowych NF – κ B i, choć mechanizm ten jest nie do końca poznany, powodują wydzielanie tlenu azotu, TNF α , IL – 1 i IL – 6 [17, 18]. Z drugiej strony, w przypadku bakterii Gram – dodatnich, umiejętność wywoływania uogólnionych zakażeń jest zależna także od ich zdolności do syntezy silnych egzotoksyn. Ich superantygenowość wyraża się zdolnością do krzyżowego wiązania z elementami głównego kompleksu zgodności tkankowej klasy II /ang. *major histocompatibility complex – MHC*/ na komórkach prezentujących antygen oraz elementami V łańcucha β limfocytów T, co prowadzi do niekontrolowanego uwalniania cytokin prozapalnych [18].

Cytokiny stanowią heterogenną grupę substancji o małych cząsteczkach syntetyzowanych głównie przez komórki śródbłónka, neutrofile, monocyty i makrofagi. Ich oddziaływanie jest wielokierunkowe, ale wspólnym i zasadniczym elementem jest działanie pro- lub przeciwzapalne, regulacja aktywacji, proliferacji i różnicowania określonych komórek oraz regulacja odpowiedzi immunologicznej [15, 17]. Spośród wszystkich cytokin, za najistotniejszą dla posocznicy i wstrząsu septycznego uważa się TNF – α . Stymuluje on syntezę IL – 6 i IL – 1, a także nasila adhezję granulocytów obojętnochłonnych do śródbłónka naczyniowego przez uwrażliwienie receptorów neutrofilowych na fragment C3 dopełniacza [15]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że poziomy TNF – α u dzieci z sepsą zależne są od kilku czynników. Obserwuje się na przykład zależność między stężeniami czynnika a wiekiem pacjentów: najniższe poziomy występują u noworodków, najwyższe u dzieci po 5 roku życia. To spostrzeżenie sugeruje, że dla ekspresji TNF – α wymagana jest sprawna immunokompetencja. Ponadto wydaje się, że TNF – α wykazuje korelację z ciężkością stanu klinicznego, bowiem jego stężenia u pacjentów ze wstrząsem septycznym są dalece wyższe niż u tych z ciężką sepsą. Różnice widać także, gdy analizuje się poziomy TNF – α w zależności od czynnika etiologicznego sepsy – wyższe jego stężenia odnotowuje się w grupie pacjentów z posocznicą o etiologii Gram – ujemnej. Wreszcie warty

podkreślenia jest fakt, że wyższe poziomy TNF – α obserwuje się w grupie pacjentów z dodatnimi posiewami mikrobiologicznymi krwi [19].

Obok TNF – α istotną funkcję prozapalną pełnią interleukiny. Odgrywają złożoną rolę – wykazują działanie cytotoksyczne, powodują uwalnianie wolnych rodników tlenowych, są endogennymi pirogenami, aktywują limfocyty T, pobudzają ich proliferację i różnicowanie, pobudzają limfocyty B do produkcji przeciwciał. W badaniach klinicznych udowodniono, że poziom IL – 6 rośnie znacząco w posocznicach u noworodków i małych dzieci i co więcej, poziom ten we wstrząsie septycznym koreluje ze śmiertelnością [20].

Znacząco narastające w sepsie stężenia mediatorów prozapalnych skutkują uruchomieniem kaskady zapalenia poprzez pobudzenie układu dopełniacza, kaskady krzepnięcia, układu kinin i czynników wazoaktywnych, prowadząc do zaburzeń przepływu krwi, rozwoju zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego /ang. *Disseminated Intravascular Coagulation – DIC*/ oraz zmian narządowych upośledzających ich funkcjonowanie. Aby zapobiegać dalszym skutkom tej reakcji równocześnie z cytokinami prozapalnymi wydzielane są substancje o działaniu przeciwzapalnym. Należą do nich m.in. IL – 4, IL – 13, TNF – β , kortyzol, rozpuszczalne receptory TNF oraz, najsilniejsza wśród nich, IL – 10. Ta ostatnia, wytwarzana przez limfocyty T i B, monocyty i makrofagi, wykazuje zdolność do wygaszania reakcji zapalnej, hamuje syntezę cytokin przez limfocyty Th1, wydzielanie TNF – α i interferonu gamma /ang. *Interferon – gamma – IFN – γ* / przez makrofagi, a także produkcję licznych mediatorów zapalenia, takich jak IL – 1, IL – 6, IL – 8 [15, 21].

Uruchomienie przeciwzapalnego ramienia „burzy cytokinowej” określane jest, przez niektórych autorów, mianem kompensacyjnej reakcji przeciwzapalnej /ang. *compensatory anti – inflammatory response syndrome – CARS*/ [22]. Celem indukcji CARS jest osiągnięcie stanu równowagi między pro – i przeciwzapalnymi ramionami procesu patogenetycznego. Taki układ sił umożliwiłby uzyskanie homeostazy ustrojowej i tłumaczy, dlaczego nie u wszystkich pacjentów obserwuje się progresję od SIRS do wstrząsu septycznego i MODS. Zachwianie tej równowagi w którąkolwiek stronę skutkuje zawsze niekorzystnie. Zbyt silne pobudzenie CARS oznacza przedwczesne wygaszenie reakcji zapalnej i prowadzi do hiporeaktywności układu odpornościowego lub nawet anergii, co z wielokrotnia ryzyko wtórnych zakażeń. Z drugiej strony, utrata kontroli nad reakcją prozapalną powoduje wystąpienie masywnego SIRS oraz postępującej dysfunkcji śródbłonna, zaburzeń mikrokrążenia, aktywacji układu krzepnięcia, zaburzeń krążenia i co za tym idzie rozwojem ciężkiej posocznicy, wstrząsu septycznego i MODS. W tym ostatnim stadium rozwija się stan

charakteryzujący się niekontrolowanym, chaotycznym pobudzeniem całej sieci cytokinowej, obciążonym bardzo wysoką śmiertelnością i który, przyjmując za Bone i wsp., można określić mianem dysonansu immunologicznego lub zespołem mieszanej reakcji antagonistycznej /ang. *mixed antagonists response syndrome – MARS*/ [22].

2.4. Wybrane aspekty diagnostyki mikrobiologicznej i laboratoryjnej posocznicy

Wobec mało charakterystycznych objawów klinicznych, zwłaszcza w pierwszej fazie sepsy, duże zastosowanie w jej diagnostyce znajdują badania laboratoryjne i mikrobiologiczne. Wspomagają one postawienie właściwej diagnozy, a także pozwalają na bieżącą ocenę stanu pacjenta, zakwalifikowanie go do odpowiedniego stadium choroby i rozpoczęcie efektywnego leczenia.

2.4.1. Diagnostyka mikrobiologiczna

Ustalenie rodzaju czynnika etiologicznego sepsy jest nadal podstawą celowanej antybiotykoterapii. Daje możliwość oceny gatunku drobnoustroju, a także jego lekowrażliwości, co wobec narastającej oporności drobnoustrojów, jest kwestią niezwykle istotną. Jednakże nawet znaczny postęp diagnostyki mikrobiologicznej nie eliminuje wszystkich trudności – nadal dodatnie posiewy krwi, mimo klinicznie stwierdzonej posocznicy, otrzymuje się w mniej niż 50% przypadków [23]. Na taki stan rzeczy z pewnością wpływ ma wiele czynników, z których za najważniejsze należałoby uznać błędy przedlaboratoryjne – niewłaściwą technikę pobierania materiału, nieodpowiednią objętość i ilość próbek materiału, nadkażenia próbek oraz złe warunki transportu [24].

2.4.1.1. Pobieranie krwi na posiew

Większość źródeł literaturowych wskazuje na konieczność wykonania 4 – 6 posiewów krwi w ciągu doby [25, 26]. W celu zwiększenia szansy na izolację drobnoustrojów krew powinna być pobrana na około 30 – 90 minut przed szczytem gorączki, jeśli jest on możliwy do przewidzenia. Takie postępowanie uzasadnia fakt, że wzrost temperatury jest zależny od nasilenia syntezy cytokin, która powstaje w wyniku bakteriemii, a ta z kolei wyprzedza szczyt gorączki o około godzinę. Jeśli chory nie gorączkuje to najwłaściwszym momentem na

pobranie krwi będzie każdorazowe załamanie stanu zdrowia, osłabienie, zmiana stanu psychicznego lub epizod hipotensji [24].

Ważne jest także dążenie do pobrania pierwszych próbek przed włączeniem antybiotykoterapii lub, jeśli jest to niemożliwe, to tuż przed podaniem kolejnej dawki antybiotyku. Według wytycznych Kampanii „Przeżyć Sepsę” /ang. *Surviving Sepsis Campaign – SSC*/ zalecane jest wdrożenie leków przeciwbakteryjnych w ciągu godziny od chwili postawienia rozpoznania lub podejrzenia posocznicy. Oznacza to konieczność zastosowania terapii empirycznej i jej weryfikację po uzyskaniu wyników badań mikrobiologicznych [27].

Istotnym aspektem jest również pobranie optymalnej objętości krwi do badań. Aktualnie dostępne są różne rodzaje podłoży do posiewów krwi – przeznaczone zarówno do metod klasycznych jak i komputerowych systemów szybkiego wykrywania obecności drobnoustrojów we krwi [25, 28 – 30]. Najczęściej są to butelki z płynnym podłożem namnażającym o bogatym składzie, które pozwalają szybko wykryć bakterie tlenowe, beztlenowe i grzyby. Zawierają one różnorodne dodatki m.in. inhibitory antybiotyków czy antykoagulant, który ogranicza aktywność przeciwbakteryjną osocza i hamuje fagocytozę. Przy pobieraniu krwi należy pamiętać o zachowaniu odpowiedniego stosunku objętościowego pobranego materiału i ilości podłoża. Optymalna wartość tego stosunku nie jest ściśle określona, ale zaleca się by wynosił 5:1 lub 10:1 tzn. na każde 50 ml podłoża powinno przypadać 5 – 10 ml krwi badanej [24 – 25, 31]. Tak dobrane rozcieńczenie pozwala zminimalizować wpływ układu obronnego gospodarza, bowiem zarówno elementy morfotyczne krwi jak i składniki dopełniacza mogą hamować rozwój drobnoustrojów, gdy występują w odpowiednich stężeniach. Dostępne są aktualnie także podłoża pediatryczne, w których objętość bulionu jest zdecydowanie mniejsza, a więc i krwi potrzeba mniej. Zalecane objętości krwi to 1 – 2 ml u noworodków, 2 – 3 ml u niemowląt i 3 – 5 ml u starszych dzieci.

2.4.1.2. Monitorowanie mikrobiologiczne pacjenta

Obok posiewów krwi niezwykle istotne jest także wykonanie innych badań mikrobiologicznych, ustalenie „statusu mikrobiologicznego” pacjenta oraz poszukiwanie ewentualnego źródła zakażenia. Standardem jest wykonanie, niezależnie od objawów klinicznych, posiewów mikrobiologicznych wymazów z jamy nosowo – gardłowej, posiewu moczu oraz posiewów kału u osób z defektami immunologicznymi. Dodatkowo konieczne

jest wykonanie innych posiewów w zależności od domniemanych źródeł zakażenia – posiewów płwociny, aspiratu tchawiczo – oskrzelowego, płynu mózgowo – rdzeniowego, pokarmu kobiecego, wymazu z dróg rodnych, zmian skórnych, ran pooperacyjnych lub pourazowych itp. [30, 31].

Równie istotne jest monitorowanie potencjalnych wrót infekcji, które mogą stać się przyczyną wtórnego zakażenia. Ścisłym nadzorem należy objąć wszelkie cewniki naczyniowe, wkłucia i cewniki dopęcherzowe. W takich przypadkach do badań należy przekazywać także końcówki wspomnianych cewników ze względu na możliwość wywołania posocznicy przez bakterie tworzące biofilm na wszelkich tworzywach sztucznych [30, 31].

2.4.1.3. Metody izolacji drobnoustrojów

Współcześnie metodą szeroko stosowaną w diagnostyce mikrobiologicznej są systemy automatycznej identyfikacji drobnoustrojów [25, 26, 30 – 38]. Zastosowanie płynnych podłoży i automatyzacja badań pozwalają przede wszystkim na szybsze uzyskiwanie wyników posiewów. Dla porównania, stosując klasyczne metody posiewu na agarze, zakończenie hodowli i ocenę antybiogramu otrzymuje się po 32 – 48 godzinach, zależnie od rodzaju drobnoustroju. Ten sam rezultat uzyskuje się w przypadku systemu automatycznego średnio w ciągu doby. Ponadto, przy stosowaniu systemów automatycznych, obserwuje się także większy odsetek posiewów dodatnich oraz większą wykrywalność rzadko spotykanych drobnoustrojów np. *Listeria monocytogenes*.

Najczęściej stosowanymi automatycznymi analizatorami posiewów krwi są aktualnie systemy BacT/ALERT lub BACTEC [25 – 26, 28, 30, 32]. Pracują one w oparciu o butelki zawierające wysokiej jakości poliwalentne podłoża, zapewniające odpowiednie składniki odżywcze i atmosferę do wzrostu szerokiej gamy drobnoustrojów – tlenowych i beztlenowych, oraz butelki typu FAN zawierające neutralizatory czynników przeciwdrobnoustrojowych. Zastosowanie do identyfikacji drobnoustrojów i oznaczania ich lekowrażliwości znajduje dziś przede wszystkim system VITEK [32].

Nie sposób w tym miejscu pominąć metod diagnostyki molekularnej, które coraz częściej znajdują zastosowanie w przypadkach trudnych diagnostycznie lub wątpliwych. Najczęściej stosowane techniki opierają się na łańcuchowej reakcji polimerazy /ang. *Polymerase Chain Reaction – PCR*/ oraz hybrydyzacji [26, 31]. Dzięki nim możliwe jest wykrycie w badanym materiale nawet minimalnych ilości poszukiwanego kwasu deoksyrybonukleinowego /ang. *deoxyribonucleic acid – DNA*/. W badaniach porównujących

skuteczność metody PCR i systemu BACTEC wykazano około trzykrotnie większą czułość techniki PCR mierzoną odsetkiem dodatnich posiewów. Podkreślenia jednak wymaga fakt, że przy zastosowaniu metod molekularnych konieczna jest ich dokładna analiza w kontekście klinicznym, gdyż przy ich użyciu, oprócz żywych patogenów, zdolnych do namnażania, wykrywa się również te zabite lub pochłonięte przez fagocyty, co nie pozwala odróżnić czynnego zakażenia od przebytego.

2.4.1.4. Interpretacja wyników posiewów mikrobiologicznych

Właściwa interpretacja uzyskanego wyniku badania mikrobiologicznego jest istotnym czynnikiem wpływającym na proces terapeutyczny [24, 26]. Za wynik dodatni przyjmujemy wyhodowanie tego samego patogennego gatunku drobnoustroju z przynajmniej dwóch próbek krwi. Taki wynik uzyskuje się zwykle w ciągu 24 – 48 godzin. Jeśli wynik dodatni uzyskuje się po kilku dniach hodowli tylko w jednej próbce i uzyskano wzrost drobnoustrojów wchodzących w skład flory fizjologicznej to prawdopodobnie doszło do kontaminacji próbki a uzyskany wynik jest fałszywie dodatni.

Zdecydowanie więcej kontrowersji towarzyszy uzyskaniu wyniku ujemnego od chorego z ewidentnymi objawami zakażenia. Jeśli wykluczy się kwestię błędów przedlaboratoryjnych to należy rozważyć także inne możliwości: czynnikiem sprawczym zakażenia może być drobnoustrój nierosnący na standardowych podłożach (prątki gruźlicy, pierwotniaki, chlamydie), materiał do badania pobrano wkrótce po zastosowaniu antybiotyku, lub mamy do czynienia ze zjawiskiem przeżywalności wewnątrzleukocytarnej – w próbce krwi znajdują się jedynie drobnoustroje sfagocytowane przez leukocyty.

Odrębnego komentarza wymaga interpretacja wyników badań mikrobiologicznych u dzieci z neutropenią [24, 33, 34]. W tej grupie pacjentów już jednorazowa izolacja z krwi pałeczek Gram – ujemnych oraz ziarenkowców Gram – dodatnich upoważnia do rozpoznania sepsy i obliguje do włączenia leczenia. Analogicznie każdorazowe uzyskanie wzrostu kolonii grzybiczych oznacza konieczność wdrożenia leczenia przeciwgrzybiczego. Jedynie w przypadku gronkowców koagulazoujemnych /*ang. Coagulase – negative staphylococci – CoNS*/ możliwe jest wstrzymanie natychmiastowego leczenia do czasu uzyskania drugiego dodatniego wyniku badania.

2.4.2. Diagnostyka laboratoryjna

Wobec mało charakterystycznych, szczególnie w pierwszej fazie choroby, objawów klinicznych duże zastosowanie w diagnostyce znajdują badania laboratoryjne. Wśród najistotniejszych z klinicznego punktu widzenia i najczęściej wykonywanych należy wymienić parametry świadczące o stanie zapalnym, w tym cieszącą się dużym zainteresowaniem prokalcytoninę /ang. *Procalcitonin – PCT*/, parametry koagulologiczne, oraz wykładniki funkcji narządów niezbędne do ustalenia stanu ich wydolności.

2.4.2.1. Liczba leukocytów we krwi obwodowej w przebiegu sepsy

Oznaczenie liczby krwinek białych /ang. *White Blood Cells – WBC*/ jest podstawowym badaniem określającym stan odpowiedzi zapalnej organizmu. Jako niemal „złoty standard” diagnostyczny, mimo braku swoistości, jest także parametrem, który według kryteriów rozpoznania sepsy pozostaje jedynym świadczącym o aktualnym odczynie zapalnym ze strony organizmu [5, 35, 36]. Czulość tego parametru różni się istotnie w zależności od opracowania osiągając wartości między 17 a 90% [37 – 39]. Według części autorów, leukocytoza jest w diagnostyce sepsy markerem o sile porównywalnej do IL – 6 i TNF – α , szczególnie w skojarzeniu z białkiem C – reaktywnym /ang. *C – reactive protein – CRP*/ [40]. Z drugiej jednak strony istnieją dane wskazujące na zbyt małą swoistość parametru, który nie może być wykorzystany chociażby do różnicowania sepsy i bakteriemii z zanieczyszczenia [35]. Nowsze dane wskazują na większą przydatność oznaczenia liczby neutrofilów, których odsetek może być zawyżony mimo prawidłowej całkowitej liczby leukocytów, i które wykazują znaczną moc predykcyjną wobec bakteriemii i ułatwiają postawienie szybkiego rozpoznania [37, 41 – 43].

2.4.2.2. CRP w przebiegu sepsy

CRP jest glikoproteiną, należącą do białek ostrej fazy, produkowaną przez hepatocyty, głównie w odpowiedzi na stymulację IL – 6 [44 – 46]. Jest uznanym parametrem laboratoryjnym wykorzystywanym rutynowo w diagnostyce stanów zapalnych. Jest markerem nieswoistym – podwyższone jego wartości obserwuje się zarówno w odpowiedzi na czynniki zapalne, jak i nieinfekcyjne [44 – 46]. Oznaczanie stężenia CRP ma zastosowanie w diagnostyce, prognozowaniu i ocenie stanu zdrowia jako badanie pierwszorazowe, ze względu na czulość przewyższającą leukocytozę i odczyn Biernackiego /OB/. [35, 47].

W badaniach oceniających przydatność parametrów stanu zapalnego w rozpoznaniu sepsy CRP okazuje się być najlepszym samodzielnym testem diagnostycznym, choć jego czułość i swoistość są niskie [48, 49]. Co więcej, w skojarzeniu z badaniem poziomu IL – 6, jego wartość jako czynnika różnicującego między sepsą a innym zakażeniem rośnie i osiąga 85% czułości i 60% swoistości [49]. Podkreśla się jednak, że w sepsie okresu perinatalnego wzrost stężenia CRP jest opóźniony w stosunku do innych markerów stanu zapalnego a jego wstępne pomiary i pojedyncze oznaczenia nie pozwalają na wyodrębnienie pacjentów z zakażeniem bakteryjnym [37, 49, 50]. Z drugiej strony, uwagę zwraca fakt ujemnej predykcji omawianego parametru. Ujemne wartości CRP i brak narastania w ciągu 48 godzin obserwacji stanu klinicznego pacjentów z podejrzeniem uogólnionego zakażenia pozwalają z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć taką infekcję a także ograniczyć niepotrzebne zużycie antybiotyków [40, 50, 51].

Warta podkreślenia jest także przydatność CRP w monitorowaniu przebiegu leczenia. CRP jest proteiną o stosunkowo krótkim okresie półtrwania, dlatego już w pierwszej dobie narastania stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek obserwuje się jej znaczny wzrost a także szybki powrót do wartości referencyjnych w miarę ustępowania procesu chorobowego. Z tego względu CRP ma istotne znaczenie w ocenie odpowiedzi na początkowe leczenie antybakteryjne w pierwszych 48 godzinach, a także w późniejszym monitorowaniu postępów leczenia [35, 45, 50].

2.4.2.3. PCT w przebiegu sepsy

PCT jest glikoproteiną, prekursorem kalcytoniny produkowanym przez komórki C tarczycy [52, 53]. Nowsze dane wskazują na obecność pozatarczycowych źródeł produkcji, głównie w wątrobie, płucach i trzustce. Udowodniono, że mechanizm uwalniania PCT do krwiobiegu jest indukowany przez toksyny bakteryjne [54]. Po dożylnym podaniu zdrowym ochotnikom endotoksyny stwierdzono wzrost stężenia PCT w surowicy krwi w 3 – 4 godzinie od momentu rozpoczęcia infuzji, maksymalne stężenie między 6 a 8 godziną i utrzymywanie się tych wartości przez 24 godziny a następnie powrót do wartości wyjściowych po 72 godzinach.

Szereg badań klinicznych wskazuje na przydatność kliniczną PCT jako wskaźnika uogólnionego zakażenia o etiologii bakteryjnej, grzybiczej i pasożytniczej [44]. Podwyższone stężenia markera obserwuje się w ciężkich oparzeniach, oparzeniach tkanki płucnej, malarii, infekcjach grzybiczych oraz u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi. Udowodniono,

że infekcje bakteryjne o łagodnym przebiegu klinicznym, choroby wirusowe, autoimmunologiczne lub niepowikłane infekcją bakteryjną zabiegi operacyjne nie powodują wzrostu PCT, albo przebiegają z umiarkowanie podwyższonym jej stężeniem w surowicy [44, 52, 55]. W szczególnych sytuacjach, w warunkach fizjologii można obserwować zwiększone poziomy PCT. Dla przykładu, u noworodków, mimo braku wykładników infekcji, obserwuje się wzrost stężenia PCT powyżej wartości referencyjnych w ciągu pierwszych 24 godzin życia. Fakt ten tłumaczy się gwałtowną kolonizacją przewodu pokarmowego i translokacją bakterii przez ścianę jelit [56].

Podkreślenia wymaga fakt, że wysokie stężenia PCT wykazują ścisłą korelację ze stanem klinicznym chorego, są proporcjonalne do stopnia zaawansowania rozległości procesu zapalnego, jak i stopnia reakcji organizmu na czynnik infekcyjny. Bardzo wysokie stężenia PCT obserwuje się jedynie w posocznicy bakteryjnej oraz w zespole niewydolności narządowej w przebiegu posocznicy [52, 57, 58].

W praktyce klinicznej PCT znalazła uznanie jako marker o dużej wartości we wczesnej diagnostyce jak i monitorowaniu przebiegu leczenia ostrych układowych infekcji bakteryjnych u chorych manifestujących objawy SIRS. Podkreśla się, że swoją czułością i specyficznością przewyższa CRP i leukocytozę, jej stężenia korelują silniej z ryzykiem uszkodzenia narządowego niż wartości CRP, a jej obniżające się pod wpływem leczenia wartości są dobrym czynnikiem rokowniczym [35, 51].

2.4.2.4. Parametry koagulologiczne w przebiegu sepsy

Fakt występowania zaburzeń koagulologicznych w sepsie jest powszechnie znany. Jego istotą jest aktywacja procesu krzepnięcia krwi połączona z uczynnieniem lub zahamowaniem fibrynolizy. Efektem tych zdarzeń jest powstawanie, głównie w obrębie mikrokrążenia, mnogich zakrzepów, co prowadzi do zużycia płytek krwi /ang. *Platelet Count* – *PLT*/ oraz czynników krzepnięcia i skutkuje wystąpieniem skazy krwotocznej [59 – 63]. Taką koagulopatię ze zużycia określa się mianem DIC.

Sepsa jest jedną z najczęstszych przyczyn DIC, który rozwija się tutaj w sposób ostry, choć mechanizm jego powstania jest złożony [60]. Uważa się, że aktywacja krzepnięcia krwi w przebiegu sepsy odbywa się w szlaku zewnątrzpochodnym z udziałem czynnika tkankowego /ang. *Tissue Factor* – *TF*. Ekspresja powierzchniowa TF następuje na przykład pod wpływem endotoksyny bakterii Gram – ujemnych, ale także na skutek działania prozapalnych cytokin, które stymulują jego ekspresję w monocytach i makrofagach oraz w śródbłonku naczyń krwionośnych [59, 61]. Prozakrzepowe działanie cytokin i dodatkowo

działanie hamujące aktywność fibrynolityczną udowodniono w badaniach *in vivo* i *in vitro* [64, 65]. Ponadto prozapalne cytokiny wpływają na aktywację PLT i wywołują ich agregację.

Obronę przed nadmiernym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym stanowi układ endogennych inhibitorów krzepnięcia, takich jak: antytrombina III /*ang. Antithrombin III – AT III*/, układ białka C i inhibitor zewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia /*ang. Tissue factor pathway inhibitor – TFPI*/. W przebiegu DIC indukowanego zapaleniem obserwuje się znaczący niedobór wyżej wymienionych czynników [59 – 63]. Wśród tych naturalnych antykoagulantów stan zapalny wykazuje najsilniejszy wpływ na kompleks białka C [61]. Kompleks ten powstaje w wyniku połączenia białka C, jego śródbłonkowego receptora /*ang. Endothelial protein C receptor – EPCR*/, białka S i trombomoduliny /*ang. Thrombomodulin – TM*/ w aktywowane białko C /*ang. Activated protein C – APC*/. Zadaniem APC jest proteolityczna degradacja czynników krzepnięcia Va i VIIIa [59 – 61]. AT III, glikoproteina inaktywująca proteazy serynowe, unieczynnia także trombinę, czynnik Xa, IXa i VIIa związany z TF. Zawartość AT III w osoczu w przebiegu DIC maleje na skutek wzmożonego wykorzystania, co pozbawia organizm jej korzystnego działania przeciwzapalnego, upośledzającego agregację trombocytów i hamującego uwalnianie TNF. TFPI także inaktywuje kompleks TF – VIIa w obecności aktywnego czynnika X [59 – 63].

Dla ustalenia rozpoznania DIC konieczne jest wzięcie pod uwagę całości obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych. Nie istnieje pojedynczy, rutynowo dostępny test, który potwierdziłby rozpoznanie. Badania Horan'a i Francis'a wskazują, że obecność rozpuszczalnych postaci fibrynogenu w osoczu krwi ma 90 – 100% czułość w rozpoznawaniu DIC, ale specyficzność tego badania pozostaje niska [66]. Z tego względu w diagnostyce DIC należy opierać się o wyniki kilku testów. O rozpoznaniu DIC o ostrym przebiegu świadczyć mogą: małopłytkowość, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji /*ang. Activated Partial Thromboplastin Time – APTT*/, wydłużenie czasu protrombinowego /*ang. Prothrombin time – PT*/, obniżenie stężenia fibrynogenu oraz wzrost stężenia produktów degradacji fibrynogenu /*ang. Fibrinogen degradation products – FDP*/ i d – dimerów [59, 60].

Kliniczną manifestacją DIC są zwykle zmiany zakrzepowo – zatorowe w drobnych naczyniach włosowatych objawiające się na skórze wybroczynami. *Petechiae* mogą osiągać różne rozmiary, począwszy od rozsianych zmian punktowych, ustępujących bez śladu pod wpływem leczenia, aż do rozlanych, głębokich zmian, gojących się przez demarkację martwicy lub nawet zmuszających do amputacji kończyn. Wylewy krwawe dotyczą również narządów wewnętrznych, ale najsilniej kojarzającym się z sepsą jest krwotok do nadnerczy.

Zespół objawów pod postacią szybko postępującego wstrząsu, gorączki, sinicy, wybroczynowych zmian skórnych, towarzyszący obustronnemu krwotokowi do nadnerczy, określa się mianem zespołu Waterhouse – Friderichsena. Zespół ten, obarczony wysoką śmiertelnością, jest nierozłącznie wiązany z meningokokcemią, ale udowodniono, że również inne bakterie, jak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* czy *Haemophilus influenzae* mogą być podobnie patogenne [67, 68].

2.4.2.5. PLT w przebiegu sepsy

Trombocytopenia często towarzyszy sepsie o etiologii bakteryjnej. Najczęstszą jej przyczyną jest tutaj DIC, ale występowanie małopłytkowości bez tego zespołu jest również spotykane, choć mechanizm tego zjawiska nie został do końca poznany [69]. Bierze się tutaj pod uwagę hemofagocytozę spowodowaną wysokim stężeniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii makrofagów [70]. Zwraca się uwagę na modulujący wpływ PLT na komórki gospodarza, szczególnie na śródbłonek naczyń, wobec którego PLT wykazują właściwości stabilizujące i ochraniające przed wpływem czynników uszkodzających.

Trombocytopenia jest uznawana za wczesny, choć niespecyficzny, marker sepsy wśród najmłodszych pacjentów. Jak wskazują badania, jej nasilenie koreluje z ciężkością choroby [71, 72]. Ponadto zaobserwowano, że zwykle sukcesywne obniżanie się liczby PLT następuje w ciągu pierwszych czterech dób od zachorowania [73]. Kwestią sporną jest zależność między rodzajem drobnoustroju a stopniem nasilenia małopłytkowości, choć większość badaczy podaje częstsze występowanie i większe jej nasilenie w uogólnionych zakażeniach spowodowanych bakteriami Gram – ujemnymi [74, 75].

2.4.2.6. Układ dopełniacza w przebiegu sepsy

Na podstawie rozlicznych badań udowodniono, że układ dopełniacza pełni istotną rolę w reakcji obronnej organizmu na zakażenie. Stanowi składową nieswoistej, wrodzonej reakcji immunologicznej. Jego kaskadowa aktywacja ma na celu kontrolę przebiegu reakcji zapalnej, ale przede wszystkim bezpośrednią lizę mikroorganizmów oraz wspomaganie fagocytozy poprzez opsonizację drobnoustrojów i chemotaksję komórek żernych do ogniska zapalnego. Sam proces aktywacji układu dopełniacza podlega kontroli specyficznych regulatorów, w tym głównie rodzinie białek czynnika H [76 – 78].

Wysunięto podejrzenie, że w sepsie aktywacja układu dopełniacza następuje już we wczesnym etapie budowania odpowiedzi zapalnej na działanie czynnika zakaźnego [78, 79]. Z tego względu podjęto próbę wykorzystania pomiarów stężeń składowych komplementu

jako wczesnego markera sepsy [79]. W badaniach poświęconych temu zagadnieniu badacze niemieccy wykazali, że u pacjentów z sepsą, niezależnie od jej ciężkości, stężenie składowej C3 było istotnie niższe niż u zdrowych ochotników, przy wysokich stężeniach składowej C3a i wysokich wartościach wskaźnika C3a/C3, co wskazuje na intensywną aktywację układu dopełniacza. Oznaczenie stężeń składowej C3 i jej pochodnych pozwoliło na rozgraniczenie pacjentów z sepsą i z SIRS, gdyż przy pewnym rozpoznaniu sepsy stężenia C3a i wskaźnika C3a/C3 były istotnie wyższe. Ponadto stwierdzono, że pacjenci we wstrząsie septycznym mają wyższe poziomy składowej C3a, choć nieistotnie statystycznie, niż pacjenci bez objawów wstrząsu a także, że wyższe stężenia C3a odnotowywano częściej u pacjentów zmarłych niż u wyleczonych. Poprawie stanu klinicznego pacjentów towarzyszyła także normalizacja stężeń składowych dopełniacza.

Inne badania dotyczą potencjalnego związku między wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami funkcji układu dopełniacza – niedoboru elementów składowych, mutacji genów kodujących układ regulatorów dopełniacza – a podatnością organizmu na choroby [80, 81]. Z wielu doniesień wynika, że zaburzenia funkcji komplementu obserwuje się u chorych z zakażeniami inwazyjnymi, niektórymi schorzeniami nefrologicznymi czy z kręgu reumatologii. Dla przykładu, podkreśla się istotną rolę defektów układu dopełniacza w patogenezie tocznia układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, twardziny, kłębuszkowego zapalenia nerek, atypowego zespołu hemolityczno – mocznicowego czy zespołu antyfosfolipidowego. Z punktu widzenia chorób zakaźnych ważne jest stwierdzenie, że niedobór składowych komplementu predysponuje do częstych zakażeń, również inwazyjnych, wywoływanych głównie przez bakterie otoczkowe. Dostępne dane wskazują, że chorzy z niedoborem podklas składowej C1 oraz C2 są narażeni na częste występowanie ciężkich zakażeń narządowych wywołanych przez bakterie ropotwórcze. U chorych z niedoborami składowych C2 i C4 częstą manifestacją kliniczną są inwazyjne zakażenia bakteriami otoczkowymi. Wiele uwagi poświęca się podatności na zakażenia *Neisseria*, zarówno *Neisseria meningitidis* jak i *Neisseria gonorrhoeae*, stwierdzanymi u chorych z niedoborami składowych C3, C5 – C9 oraz kompleksu properdyny. W tej grupie udowodniono, że meningokokcemia obarczona jest bardzo wysoką śmiertelnością i nierzadko spotyka się przypadki o przebiegu piorunującym lub nawrotowym [80, 82, 83].

2.4.2.7. Markery funkcji wątroby w przebiegu sepsy

Wątrobę uznaje się za jeden z najważniejszych organów zaangażowanych w rozwój posocznicy. Za sprawą specyficznego unaczynienia, niosącego ze sobą liczne produkty

przemiany materii, czynniki toksyczne, zapalne i wazokonstrykcyjne z obrębu jamy brzusznej, oraz złożonej budowy komórkowej, narząd ten ulega istotnemu uszkodzeniu w przebiegu sepsy, ale i sam częściowo to uszkodzenie wywołuje [84, 85].

Wątroba bierze udział w eliminacji bakterii z łożyska naczyniowego, inaktywacji produktów pochodzenia bakteryjnego, degradacji czynników wazoaktywnych, oczyszczaniu krwi z mediatorów zapalnych, ale także sama jest miejscem produkcji rozlicznych cytokin, białek ostrej fazy czy składowych kaskady krzepnięcia [85, 86]. Zdolności neutralizujące i oczyszczające wątroby zależą w głównej mierze od zlokalizowanych tam obficie komórek Browicza – Kupffera [85, 87]. Makrofagi te usuwają bakterie i endotoksyny z krwi wrotnej ograniczając ich przedostawanie się do krążenia ustrojowego. Wykazują również zdolność do wychwytu mediatorów zapalnych, a więc blokują częściowo uogólnianie się zakażenia. Z drugiej strony mają możliwość inicjowania i regulowania odpowiedzi zapalnej przez produkcję czynników prozapalnych, jak IL – 1 czy IL – 8, ale także znaczących ilości TNF – α i leukotrienów będących chemoatraktantami dla neutrofilii. Neutrofile napływające do wątroby wchodzi w interakcje z komórkami śródbłonna, wędrują przez naczynia zatokowe do zrazików i tam uwalniają enzymy proteolityczne oraz wolne rodniki tlenowe prowadząc do zniszczenia tkanki wątrobowej, czego wyrazem jest zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej /ang. *Alanine transaminase* – *ALT*/ i asparaginianowej /ang. *Asparagine aminotransferase* – *AST*/. Rozwijający się w czasie, naprzemienny proces aktywacji i uszkodzenia komórek leży u podstaw wtórnego uszkodzenia wątroby dotyczącego pacjentów z sepsą bez rozwiniętego wstrząsu [85, 88, 89].

Burzliwiej przebiega dysfunkcja narządu w przypadku wstrząsu septycznego i wówczas stan ten określa się mianem wczesnego uszkodzenia wątroby. Istotnym czynnikiem inicjującym ten proces jest zaburzenie perfuzji spowodowane niskim rzutem serca i ograniczeniem krążenia wrotnego i tętniczego wątroby [84 – 86]. Niedokrwienie i niedotlenienie hepatocytów skutkuje niekorzystnymi zmianami metabolicznymi. Upośledzeniu ulegają procesy glukoneogenezy i glikogenolizy, co prowadzi do hipoglikemii. Ogranicza się synteza białka, przemiana mleczanów i aminokwasów. W dalszym etapie, w skutek działania toksyn bakteryjnych i mediatorów zapalenia, dochodzi do uszkodzenia błon komórkowych hepatocytów, niekiedy ich martwicy, czego laboratoryjnym odbiciem jest hipertransaminazemia i hiperbilirubinemia [85, 88]. Zwiększone stężenie bilirubiny wynika ze złożonego mechanizmu. Poza dysfunkcją samych hepatocytów, prowadzącą do upośledzenia wychwytu bilirubiny i wadliwego transportu kanalikowego, należy tutaj również brać pod uwagę hemolizę erytrocytów spowodowaną działaniem toksyn bakteryjnych oraz zaburzenia

koniugacji i uwalniania kwasów żółciowych wiodące do cholestazy [88, 90]. Biochemiczne wykładniki uszkodzenia wątroby mogą pojawiać się stosunkowo późno ze względu na znaczną rezerwę czynnościową narządu, która zabezpiecza jego funkcje w chwili choroby [85, 86].

2.4.2.8. Markery funkcji nerek w przebiegu sepsy

Sepsa jest uznawana za jedną z najczęstszych przyczyn ostrej niewydolności nerek /ang. *Acute renal failure – ARF*/ niezależnie od wieku pacjentów [91]. W grupie pacjentów dorosłych częstość współwystępowania ARF i sepsy waha się o 20 do około 50% w zależności od ciężkości procesu chorobowego. W tej grupie wiekowej śmiertelność z powodu ARF wywołanego sepsą sięga 70%, przy śmiertelności rzędu 45% u pacjentów z ARF wywołanym inną przyczyną [92]. W piśmiennictwie brakuje jednoznacznych danych dotyczących częstości występowania tego zjawiska w grupie pediatrycznej. Powodem jest brak ujednocnionej definicji ARF i ściśle określonych kryteriów jego rozpoznania. Z tego względu generalna częstość występowania ARF wśród dzieci, bez uwzględniania przyczyny, waha się między 2 a 80%, zależnie od przyjętych kryteriów rozpoznania [93, 94].

U podłoża ARF w przebiegu posocznicy leży uogólnione poszerzenie naczyń krwionośnych spowodowane nadmierną syntezą tlenu azotu pod wpływem cytokin. Tlenek azotu powoduje zmniejszenie oporu naczyniowego, który jest powodem uogólnionej, względnej hipowolemii. W początkowym etapie zmniejszony przepływ krwi przez naczynia nerkowe przebiega z zachowaniem prawidłowej funkcji cewek. Jednakże przewlekające się niedotlenienie komórek powoduje utratę integralności cytoszkieletu i ich apoptozę, co skutkuje zaburzeniem regulacji wydalania sodu, z frakcyjnym wydalaniem sodu >1% i wydalaniem sodu z moczem >40 mmol/l, oraz wydalaniem z moczem komórek nabłonka cewek nerkowych, które obturują światło cewek prowadząc do przedostawania się przesącza pierwotnego do śródmiąższu, ucisku na sieć naczyń i dalszego pogłębiania niedokrwienia. Kombinacja upośledzenia ukrwienia nerki, zaburzeń funkcji cewek i procesów zapalnych prowadzi do ostrego zmniejszenia współczynnika przesączania kłębuszkowego /ang. *Glomerular Filtration Rate – GFR*/ . Do wyznaczenia wartości GFR niezbędna jest znajomość bieżącego stężenia kreatyniny /ang. *Creatinine – CREA*/ w surowicy krwi pacjenta. To właśnie CREA, jako końcowy produkt przemiany związków azotowych, jest podstawowym parametrem wykorzystywanym dla rozpoznawania ARF. Od 2004 roku najpopularniejszą skalą oceny wydolności nerek, w oparciu o wartość CREA, jest system RIFLE. Nazwa RIFLE jest akronimem, gdzie poszczególne elementy oznaczają kolejno: R – *risk* – zagrożenie

niewydolnością, I – *injury* – uszkodzenie, F – *failure* – zniszczenie, L – *loss* – utrata funkcji i E – *end-stage* – niewydolność schyłkowa. W 2007 roku Akcan – Arikan i in. wprowadzili pediatryczną modyfikację tej klasyfikacji, która przedstawiono w Tabeli 4 [95]:

Tabela 4. Skala RIFLE w modyfikacji pediatrycznej wg Akcan – Arikan i wsp [95]

	Kryteria GFR	Kryteria diurezy
R – risk	kClkr* – redukcja o 25%	< 0,5 ml/kg/h przez 8h
I – injury	kClkr – redukcja o 50%	< 0,5 ml/kg/h przez 16h
F – failure	kClkr – redukcja o 75% lub kClkr < 35ml/min/1,73m ²	< 0,3 ml/kg/h przez 24h lub anuria przez 12h
L – loss	Konieczność stosowania leczenia nerkozastępczego > 4 tygodni	
E – end-stage	Konieczność stosowania leczenia nerkozastępczego > 3 miesięcy	

* kClkr – kalkulowany klirens CREA obliczany ze wzoru Schwartz.

Podkreślenia jednak wymaga fakt, że system ten, nawet w modyfikacji pediatrycznej, nie zawsze ma wartość rozstrzygającą w rozpoznaniu ARF, szczególnie w odniesieniu do grupy najmłodszych pacjentów. U noworodków ARF przebiega bez oligurii, na stężenie CREA w pierwszych dwóch dobach życia wpływa stężenie CREA matczynej a GFR istotnie wzrasta w pierwszym miesiącu życia.

2.5. Czynniki etiologiczne i sprzyjające rozwojowi sepsy

Posocznica może rozwijać się jako powikłanie zlokalizowanego źródła infekcji bądź może być następstwem kolonizacji i inwazji patogennych mikroorganizmów z błon śluzowych. Punktem wyjścia posocznicy może być każde, nawet z pozoru banalne, ognisko zapalne w organizmie. Wśród czynników etiologicznych wymienić można niemal wszystkie drobnoustroje, od bakterii począwszy, przez wirusy, riketsje, pierwotniaki, na grzybach i pasożytach skończywszy. Za najczęstszy czynnik sprawczy uznaje się jednak bakterie, ale należy nadmienić, że proporcje oceniające udział poszczególnych czynników mogą być zachwiane ze względu na trudności jakie napotyka się chociażby w diagnostyce wirusologicznej.

2.5.1. Czynniki predysponujące do zachorowania na posocznice

Wyodrębniono szereg czynników, które predysponują do zachorowania na sepsę. Wśród nich do najważniejszych i istotnych dla grupy pediatrycznej należy wymienić: wcześniactwo, niską masę urodzeniową, nabyte lub wrodzone niedobory odporności, choroby przewlekłe przebiegające z zakażeniem tkanek lub do niego prowadzące oraz ciężkie uszkodzenia ciała. Nie sposób nie wymienić hospitalizacji jako ryzyka sepsy nosokomialnej oraz czynników medycznych takich jak przewlekła antybiotykoterapia, glikokortykoterapia czy chemioterapia [2, 14].

Odrębną kwestią jest postulowana genetyczna predyspozycja do rozwoju sepsy. Badania nad tym aspektem prowadzone są od 2005 roku z inicjatywy Unii Europejskiej w ramach projektu GenOsept /ang. *Genetics of Sepsis in Europe*/. Podejrzewa się, że istnieje pewna genetyczna predyspozycja do zachorowania na sepsę uwarunkowana polimorfizmem genów IL – 1, IL – 10 oraz regulacji TLR, ale nadal brakuje wielośrodkowych badań klinicznych potwierdzających tą hipotezę. Oficjalne, pełne rezultaty wspomnianego GenOsept nadal oczekują na publikację, ale wykazano już, że polimorfizm genów kodujących jądrowy czynnik transkrypcyjny NF – κ B ma związek z podatnością na zakażenia pneumokokowe [96].

2.5.2. Charakterystyka grupowa głównych czynników etiologicznych sepsy u dzieci

Pomimo, że czynnikiem sprawczym posocznicy może być niemal każdy drobnoustrój, najpoważniejszy problem epidemiologiczny i kliniczny, ze względu na częstość występowania i ciężkość przebiegu, stanowią zakażenia bakteryjne. Spośród nich na pierwszy plan wysuwają się cztery podstawowe grupy etiologiczne: gronkowce, paciorkowce, bakterie Gram – ujemne, a wśród nich *Neisseria meningitidis*. Do niedawna dominującą rolę odgrywały tutaj bakterie Gram – ujemne, ale w ostatnich latach, ze względu na postęp metod diagnostycznych i wykorzystanie inwazyjnych procedur leczniczych zaobserwowano, że aktualnie przyczyną większości posocznic są bakterie Gram – dodatnie [12, 97].

2.5.2.1. Gronkowce jako czynnik etiologiczny sepsy

Gronkowce są katalazododatnimi, Gram – dodatnimi ziarenkowcami. W zależności od właściwości biochemicznych dzieli się je na koagulazododatnie i koagulazoujemne.

2.5.2.1.1. Gronkowce koagulazoujemne

CoNS w warunkach fizjologicznych często obecne są na skórze i błonach śluzowych. Niemal wszystkie dzieci ulegają kolonizacji do 2 – 4 dnia życia [98]. Zakażenia u ludzi najczęściej wywołują *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*. Większość szczepów uzyskiwanych z posiewanych materiałów stanowi zanieczyszczenie. Izolaty nie będące zanieczyszczeniem pochodzą zwykle z materiału uzyskanego od pacjentów z zaburzeniami odporności, w immunosupresji, po zabiegach operacyjnych lub w związku z obecnością cewników naczyniowych, otrzewnowych i dopęcherzowych, sztucznych zastawek serca czy komorowo – otrzewnowych. Za większość takich szpitalnych zakażeń CoNS odpowiedzialne są szczepy metycylinooporne. CoNS stanowią także najczęstszą przyczynę sepsy o późnym początku u wcześniaków, zwłaszcza u noworodków z niską masą urodzeniową ciała [99].

2.5.2.1.2. Gronkowce koagulazododatnie

Głównym przedstawicielem gronkowców koagulazododatnich jest *Staphylococcus aureus*. Kolonizuje on skórę i błony śluzowe 30 – 50% zdrowych dzieci [100]. Typowymi miejscami kolonizacji są nozdrza przednie, gardło, pachy, okolica krocza i odbytu. *Staphylococcus aureus* wywołuje różne, zlokalizowane i inwazyjne ropne zakażenia a także zespoły związane z działaniem toksyn: zespół wstrząsu toksycznego, gronkowcowy zespół oparzonej skóry i zatrucia pokarmowe. *Staphylococcus aureus* jest drugim po CoNS czynnikiem etiologicznym bakteriemii związanej z hospitalizacją. Rezerwuarem *Staphylococcus aureus* dla pacjentów jest personel medyczny oraz członkowie rodziny z kolonizacją gronkowcową. Za 50% szpitalnych zakażeń gronkowcem złocistym odpowiada *Staphylococcus aureus* metycylinooporny /ang. *Methicillin – resistant Staphylococcus aureus – MRSA*/ [101]. Szpitalne szczepy MRSA są odporne na antybiotyki β – laktamowe oraz cefalosporyny. Pojedyncze szczepy MRSA w środowisku pozaszpitalnym wywołują zwykle zakażenia skóry i tkanek miękkich u zdrowych dzieci, bez typowych szpitalnych czynników ryzyka. Takie szczepy, choć wykazują oporność na wszystkie antybiotyki β – laktamowe, zwykle pozostają wrażliwe na wiele innych antybiotyków. Większy problem terapeutyczny stanowią szczepy *Staphylococcus aureus* o obniżonej wrażliwości na wankomycynę /ang. *Vancomycin – intermediately susceptible Staphylococcus aureus – VISA*/ oraz odporne na wankomycynę /ang. *Vancomycin – resistant Staphylococcus aureus – VRSA*/. Wyizolowano je od chorych wielokrotnie hospitalizowanych i leczonych wankomycyną z powodu

nawrotowych infekcji gronkowcowych. Identyfikacja i leczenie tych szczepów nastęrcza wiele trudności. Brakuje również wytycznych dotyczących sposobu leczenia zakażeń wywołanych przez VISA i VRSA toteż każdorazowo bezwzględnie konieczne jest wykonanie antybiogramu [102].

2.5.2.2. Paciorkowce jako czynnik etiologiczny sepsy

Paciorkowce są kulistymi, Gram – dodatnimi bakteriami tlenowymi lub beztlenowymi. Posiadają liczne czynniki wirulencji – antyfagocytarne, antykomplementarne, inwazyjne oraz egzotoksyczne, co sprawia, że są zdolne do wywoływania zagrażających życiu uogólnionych zakażeń. Na podstawie podziału Lancefield, opartym na różnicach w budowie wielocukrów ściany komórkowej, wyróżnia się kilka grup serologicznych, z których kliniczne znaczenie przypisuje się grupom A i B oraz niesklasyfikowanemu *Streptococcus pneumoniae* [103].

2.5.2.2.1. Paciorkowce grupy A /ang. Group A *Streptococcus – GAS/*

Głównym przedstawicielem GAS jest *Streptococcus pyogenes* – paciorkowiec ropotwórczy, stanowiący jeden z częstszych elementów flory bakteryjnej dróg oddechowych. Nosicielstwo w gardle u zdrowych dzieci szacuje się na 10 – 15% [104]. GAS są czynnikiem etiologicznym zwykle niegroźnych infekcji takich jak: ostre zapalenie gardła i migdałków, szkarlatyna czy liszajec. Inne zakażenia GAS, jak zapalenia płuc, zapalenia osierdzia, zapalenia kości i szpiku, róża, martwicze zapalenia powięzi czy sepsa mogą prowadzić do zgonu w obrazie paciorkowcowego wstrząsu toksycznego. Częstość takich zakażeń inwazyjnych jest najwyższa wśród noworodków i osób starszych. W grupie pediatrycznej za najczęstszy czynnik ryzyka zachorowania na inwazyjne zakażenie GAS uznawana jest ospa wietrzna [105].

Za główny czynnik wirulencji GAS uznawane jest powszechnie białko M wchodzące w skład ściany komórkowej. Różnorodność antygenowa białka M stała się podstawą do wyodrębnienia ponad 100 jego serotypów i ponad 200 typów genu emm, kodującego to białko. Badania epidemiologiczne wskazują na istotny związek między rodzajem białka M a wywoływanym schorzeniem. Wśród chorych z inwazyjnymi postaciami zakażenia najczęściej izolowanymi serotypami są M1 i M3. Serotyp M1 może stanowić nawet 50% serotypów GAS uzyskiwanych z krwi pacjentów z sepsą o etiologii paciorkowcowej [106].

2.5.2.2.2. Paciorekowie grupy B /ang. Group B *Streptococcus – GBS/*

GBS podzielono na 9 serotypów w zależności od składu otoczki polisacharydowej. 95% przypadków zachorowań w Stanach Zjednoczonych wywołują serotypy Ia, Ib, II, III i V. Bakterie te bytują głównie w przewodzie pokarmowym i drogach rodnych, rzadziej kolonizują gardło. Szacuje się, że 10 – 30% ciężarnych kobiet ma skolonizowane drogi rodne [107]. Matczyzna kolonizacja jest najistotniejszym czynnikiem wpływającym na występowanie zakażeń GBS u dzieci. Inwazyjne postaci zakażenia dotyczą noworodków, niemowląt do 3 miesiąca życia i rzadziej starszych dzieci. Na podstawie chronologii występowania objawów wyróżnia się zakażenia o wczesnym (do 6 dnia życia) i późnym początku (od 7 dnia do 3 miesiąca życia). Noworodki z zakażeniem GBS o wczesnym początku prezentują zwykle objawy infekcji uogólnionej z niewydolnością oddechową, bezdechami i wstrząsem zwykle w pierwszych 24 – 48 godzinach życia. Najczęściej spotykanymi formami takiego zakażenia są sepsa i zapalenie płuc, rzadziej zapalenie opon mózgowo – rdzeniowych /ZOMR/. Infekcja o późnym początku przebiega pod postacią niemej bakteriemii, ZOMR lub innych zlokalizowanych zakażeń jak zapalenia stawów i kości, tkanki łącznej a także zakażeń układu moczowego /ZUM/ i oddechowego [108]. W związku z dużym zagrożeniem, jakie niesie ze sobą kolonizacja dróg rodnych przez GBS, opracowano schematy postępowania zdążające do zredukowania liczby zakażeń odmatczyńskich [109]. Według aktualnych wytycznych Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorób /ang. *Centers for Disease Control and Prevention – CDC/* oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego wszystkie ciężarne powinny być poddane przesiewowemu badaniu mikrobiologicznemu w kierunku obecności GBS w wymazach z pochwy i odbytu pobranych między 35 a 37 tygodniem ciąży [108, 109]. Uzyskanie wyniku dodatniego obliguje do włączenia profilaktyki antybiotykowej w oparciu o penicylinę lub ampicylinę w chwili rozpoczęcia porodu. Dzieci matek, u których stosowano profilaktykę okołoporodową wymagają ścisłego nadzoru przez okres 24h, a jeśli od chwili podania antybiotyku do narodzin upłynęło mniej niż 4h to wymagane jest również monitorowane CRP celem wczesnego wykrycia objawów zakażenia.

2.5.2.2.3. *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae jest powszechnie występującym patogenem bakteryjnym, kolonizującym drogi oddechowe a w sprzyjających warunkach wywołującym inwazyjne zakażenia u ludzi. Ze względu na brak wielocukru C nie jest on ujmowany w klasyfikacji

Lancefield. Do tej pory zidentyfikowano ponad 90 serotypów tej bakterii. Bezobjawowe nosicielstwo w górnych drogach oddechowych dotyczy 20 – 60% dzieci i 5 – 10% osób dorosłych [110, 111]. Grupą obarczoną największym ryzykiem kolonizacji są dzieci poniżej 5 roku życia, szczególnie zamieszkujące w domach dziecka, uczęszczające do żłobków i przedszkoli, chorujące na astmę oskrzelową lub narażone na działanie dymu tytoniowego [111, 112]. *Streptococcus pneumoniae* w grupie pediatrycznej jest częstym czynnikiem sprawczym zapaleń płuc, zatok obocznych nosa, ucha środkowego i spojówek, ale także zakażeń inwazyjnych – zapaleń płuc z bakteriami, zapaleń wsierdza, sepsy i ZOMR. Do grupy chorych obarczonych szczególną podatnością na zachorowania na inwazyjną postać zakażenia należą dzieci z niedokrwistością sierpowatą, nabytą lub wrodzoną asplenią bądź uszkodzeniem funkcjonalnym śledziony, zakażeniem HIV lub innymi niedoborami odporności, implantami ślimakowymi, przewlekłą chorobą serca, płuc, przewlekłą niewydolnością nerek lub wyciekami płynu mózgowo – rdzeniowego pourazowym bądź spowodowanym zabiegiem neurochirurgicznym [113].

2.5.2.3. Bakterie Gram – ujemne jako czynnik etiologiczny sepsy

Bakterie Gram – ujemne są heterogenną grupą organizmów, których wspólną cechą charakterystyczną, niezwykle istotną dla patomechanizmu sepsy, jest budowa ściany komórkowej opierająca się na LPS. Efekt działania LPS jest zależny od szczepu bakteryjnego, z którego został uwolniony, ale w generalnym zarysie prowadzi on do stymulacji komórek immunokompetentnych i wytwarzania mediatorów stanu zapalnego, co skutkuje uruchomieniem kaskady procesów wiodących do zaburzeń homeostazy i wstrząsu septycznego. Z tego powodu, w porównaniu do bakterii Gram – dodatnich, drobnoustroje Gram – ujemne prowadzą częściej do rozwinięcia zespołu DIC i wystąpienia objawów wstrząsu septycznego, co istotnie wpływa na śmiertelność pacjentów z sepsą [114].

Do bakterii Gram – ujemnych najczęściej izolowanych z krwiobiegu pacjentów z sepsą należą *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Pseudomonas aeruginosa*, do rzadszych *Haemophilus influenzae* i *Salmonella enteritidis*. Źródłem zakażeń bakteriami Gram – ujemnymi mogą być drogi rodne matki, przewód pokarmowy, układ moczowo – płciowy, ale także środowisko zewnętrzne. Posocznice o tej etiologii częściej występują w grupie noworodków z niską masą urodzeniową ciała a także wadami wrodzonymi przewodu pokarmowego i układu moczowo – płciowego. Infekcje te dotyczą także

przewlekłe chorych, poddawanych immunosupresji i długotrwanie hospitalizowanych stanowiąc tym samym istotny aspekt zakażeń nozokomialnych [115].

2.5.2.4. *Neisseria meningitidis* jako czynnik etiologiczny sepsy

Neisseria meningitidis jest Gram – ujemną dwoinką, która ze względu na charakterystyczny obraz kliniczny chorób inwazyjnych przez nią wywoływanych, zasługuje na wyodrębnienie spośród grupy bakterii Gram – ujemnych.

Na podstawie różnic antygenowych wielocukrów budujących otoczkę, wśród szczepów *Neisseria meningitidis* wydzielono 13 grup serologicznych, z których za klinicznie istotne uznaje się grupy A, B, C, Y i W135 [116]. W Polsce dominującym jest serotyp B, chociaż w ostatnim czasie notuje się tendencję wzrostową występowania serotypu C. Zjawisko bezobjawowego nosicielstwa dotyczy 5 – 25% społeczeństwa i wzrasta ponad dwukrotnie w środowiskach zamkniętych. W grupie dziecięcej obserwuje się wyraźnie dwa szczyty zachorowań – między 3 miesiącem a 5 rokiem życia oraz wśród młodzieży od 14 do 19 roku życia. W tych populacjach obserwuje się zachorowania na meningokokowe zapalenia stawów, płuc, rzadziej zatok i spojówek, ale także zdecydowanie częstsze oraz cięższe w przebiegu ZOMR i posocznice. Charakterystyczną cechą meningokokcemii jest w takich przypadkach ostry początek z wysoką gorączką, znacznym osłabieniem, dreszczami i zwykle, bardzo znamienymi, choć nie patognomonicznymi, skórnymi zmianami zakrzepowo – zatorowymi [67, 117]. W piorunującej postaci choroby na skutek nasilonych zaburzeń koagulologicznych dochodzi do rozwinięcia objawów zespołu Waterhouse’a – Friderichsena i nierzadko zgonu w obrazie wstrząsu i ostrej niewydolności kory nadnerczy. Zakażenie *Neisseria meningitidis* pod postacią izolowanej posocznicy występuje dość rzadko, bo jedynie w 10% przypadków [118]. Zdecydowanie częściej spotyka się współistnienie posocznicy z ZOMR (40% przypadków) lub izolowane zajęcie układu nerwowego (30 – 50% przypadków). Śmiertelność w meningokokcemii szacuje się na około 10 – 15%, ale wzrasta ona od 60% do 90% w przypadku wstrząsu septycznego i zespołu Waterhouse’a – Friderichsena.

2.5.3. Rodzaj czynnika etiologicznego sepsy a wiek chorych

Rodzaj czynnika sprawczego sepsy zależny jest w dużej mierze od statusu immunologicznego chorego, co poniekąd ma związek z wiekiem. W grupie noworodków najczęściej izolowanymi drobnoustrojami są GBS, gronkowce, szczepy *Escherichia coli* czy

Listeria monocytogenes. U dzieci starszych dominują posocznice wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, Gram – ujemne pałeczki jelitowe i rzadziej *Haemophilus influenzae* typu b. W tej samej grupie wiekowej spotyka się także przypadki zespołów wstrząsu toksycznego wywoływanych przez GAS i gronkowce [14, 119].

Posocznice o etiologii Gram – ujemnej /*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*/ oraz grzybiczej /*Candida*, *Aspergillus*/ obserwuje się najczęściej wśród chorych wielokrotnie hospitalizowanych i skolonizowanych przez wymienione patogeny [14, 120].

Sepsa o etiologii mieszanej może występować w każdej grupie wiekowej, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami odporności, neutropenią, obciążonych chorobami przewlekłymi lub nowotworowymi [14, 120].

2.5.4. Rodzaj czynnika etiologicznego sepsy a potencjalne wrota zakażenia

Rodzaj czynnika etiologicznego sepsy związany jest również z potencjalnym miejscem rozprzestrzeniania się infekcji. Wrotami zakażenia mogą być zarówno czynniki egzogenne – ciała obce, jak i endogenne – zakażone lub skolonizowane tkanki.

2.5.4.1. Skóra jako wrota zakażenia

Skóra jest największym ludzkim narządem. Szacuje się, że liczba bakterii wchodzących w skład skórnej fizjologicznej flory bakteryjnej wynosi $10^4 - 10^5/\text{cm}^2$. Mikroflorę tę można podzielić na stałą i przejściową. Do stałej należą głównie CoNS, paciorkowce i enterokoki a także bakterie z rodzaju *Micrococcus*, *Corynebacterium* i *Propionibacterium*. Skład flory przejściowej z kolei, jest zmienny i zależy od ekspozycji na środowisko zewnętrzne. Z tego względu pacjenci hospitalizowani są narażeni na zmianę własnej flory bakteryjnej na niekorzystną, często wielolekooporną, florę szpitalną [121].

Podkreślenia wymaga fakt, że nawet flora uznawana powszechnie za fizjologiczną może stać się przyczyną ciężkiego zachorowania. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z grup wysokiego ryzyka – chorych w immunosupresji, po radioterapii, przeszczepach, rozległych zabiegach operacyjnych czy przewlekle dializowanych. U tych chorych nierzadko dochodzi do zakażeń, bakteriemii i posocznic głównie w następstwie stosowania wysokospecjalistycznych procedur medycznych przebiegających z naruszeniem ciągłości skóry i implantacją biomateriałów. Za najczęstszą przyczynę takich zakażeń uznaje się CoNS,

głównie *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus* [122]. Dowiedziono jednak w oparciu o badania pokrewieństwa szczepów gronkowców, że u chorych poddanych immunosupresji źródłem kolonizacji łożyska naczyniowego nie są, jak sądzono, szczepy skórne bakterii, ale te które kolonizują śluzówkę przewodu pokarmowego i w wyniku translokacji przez kosmki jelitowe drogą limfy i krwi doprowadzają do zakażenia [122, 123].

Odrębną kwestią są uogólnione zakażenia organizmu, których źródłem są uszkodzenia skóry prowadzące do przerwania jej ciągłości. Udział bakterii tlenowych, głównie Gram – dodatnich, tworzących florę bakteryjną skóry szczególnie wyraźnie zarysowuje się w przypadku oparzeń. Jak wskazują badania, posocznice są najczęściej odnotowywanymi zakażeniami na oddziałach oparzeniowych. Bakteriami najczęściej izolowanymi z krwi i ran oparzeniowych są *Staphylococcus aureus* i CoNS [124].

2.5.4.2. Przewód pokarmowy jako wrota zakażenia

Przewód pokarmowy jest najsilniej skolonizowanym przez mikroflorę bakteryjną narządem, ale ilościowy i jakościowy jej skład jest zróżnicowany w poszczególnych jego odcinkach. Jamę ustną kolonizuje obficie flora mieszana tlenowa i beztlenowa z dominacją ziarenkowców, pałeczek Gram – dodatnich i Gram – ujemnych oraz grzybów z rodzaju *Candida* [125]. Ta mikroflora może stać się przyczyną zakażeń ogólnoustrojowych głównie w wyniku rozprzestrzenienia się bakterii z zapalnych ognisk lokalnych – zapaleń węzłów chłonnych, ropni okołomigdałkowych i okołozębowych czy zapaleń zatok.

W dalszych odcinkach przewodu pokarmowego flora bakteryjna staje się coraz liczniejsza i mniej zróżnicowana. Zarysowuje się widoczna przewaga bakterii beztlenowych nad tlenowymi i w jelicie grubym bakterie beztlenowe stanowią już 95% jej składu [126].

Za podstawowy mechanizm, w jakim bakterie jelitowe doprowadzają do systemowych zakażeń, uznaje się zjawisko translokacji polegające na przechodzeniu drobnoustrojów z przewodu pokarmowego przez nabłonek śluzówki jelita do trzewnego i systemowego układu krążenia [123, 127]. Wyodrębniono szereg czynników, które przyczyniają się do nasilenia translokacji. Należą do nich czynniki zmieniające skład mikroflory jelitowej, jak dysbakteriozy poantybiotykowe, czynniki rozszczelniające barierę jelitową, jak stany niedokrwienne jelit, ale także czynniki opóźniające pasaż jelitowy [127]. Bardziej podatnymi na niekorzystne skutki zjawiska translokacji są osoby w immunosupresji, z agranulocytozą, w ciężkim stanie ogólnym, we wstrząsie krwotocznym, po rozległych oparzeniach

a fizjologicznie także wcześniaki, których bariera jelitowa charakteryzuje się znacznym stopniem niedojrzałości. Udowodniono, że poszczególne gatunki bakterii różnią się między sobą potencjałem translokacyjnym. Za drobnoustroje o największej podatności na translokację uznaje się pałeczki Gram – ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae* /*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*/. Średnią i małą zdolnością translokacji charakteryzują się bakterie Gram – dodatnie /*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus brevis*/ oraz bakterie bezwzględnie beztlenowe /*Bacteroides fragilis*, *Fussobacterium russi*/ [127].

2.5.4.3. Pokarm kobiecy jako źródło zakażenia

Karmieniu naturalnemu przypisuje się wiele pozytywnych efektów zdrowotnych, m.in. zmniejszenie ryzyka chorób infekcyjnych przewodu pokarmowego, zmniejszenie ryzyka chorób alergicznych w tym atopowego zapalenia skóry, zmniejszenie ryzyka chorób infekcyjnych układu oddechowego, wpływ na zmniejszenie ryzyka otyłości, niektórych chorób autoimmunologicznych, nowotworów i wielu innych [128, 129].

Jedynie nieliczne dane z piśmiennictwa zwracają uwagę na potencjalny wpływ karmienia naturalnego na występowanie poważnych zakażeń u dzieci [130 – 133]. Wśród bakterii wywołujących pękanie gruczołu sutkowego najczęściej wymienia się *Staphylococcus aureus*, rzadziej inne gronkowce, paciorkowce czy enterokoki. Spośród nich najczęstszym czynnikiem etiologicznym posocznicy wywołanych pokarmem kobiecym wydają się być GBS, ale przypadki takiego zakażenia są opisywane rzadko. Hipotetyczny patomechanizm tego zjawiska polega na kolonizacji przewodów mlecznych gruczołu sutkowego przez bakterie pochodzące ze śluzówki jamy ustnej noworodka w trakcie karmienia. Drobnoustroje namnażają się w gruczołach prowadząc do wystąpienia objawów zapalenia a niekiedy również rozwoju ropnia w ich obrębie, co dotyczy głównie kobiet z niecałkowitym opróżnianiem piersi i zastojem pokarmu. Znaczne stężenie bakterii w mleku może stać się przyczyną uogólnionego zakażenia noworodka, głównie o opóźnionym początku, w odróżnieniu do zakażeń zależnych od flory bakteryjnej pochwy, które skutkują zakażeniami wczesnymi.

2.5.4.4. Drogi oddechowe jako źródło sepsy

Drogi oddechowe z racji bezpośredniej łączności ze środowiskiem zewnętrznym są intensywnie skolonizowane przez różnego typu drobnoustroje. Niemowlęta i dzieci w wieku

przedszkolnym są nosicielami *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* i *Moraxella catarrhalis*. U dzieci starszych dodatkowo stwierdza się obecność *Staphylococcus aureus* i kolonii grzybiczych [134]. W sprzyjających warunkach bakterie z miejsca kolonizacji przenikają do jałowych tkanek organizmu wywołując lokalny stan zapalny (zapalenia zatok, zapalenia ucha środkowego, zapalenia gardła, zapalenia płuc, zapalenia węzłów chłonnych), ale także drogą krwi prowadzą do sepsy, zapaleń kości i stawów czy zapaleń narządów jamy brzusznej [135]. Uważa się, że jedynie niewielki procent dzieci z kolonizacją dróg oddechowych rozwinię objawy zakażenia uogólnionego. Takie ryzyko jest największe tuż po kolonizacji ze względu na brak możliwości wytworzenia przeciwciał [136].

2.5.4.5. Układ moczowy jako źródło sepsy

ZUM jest zjawiskiem występującym bardzo często w grupie pediatrycznej, stanowiącym około 5% przyczyn gorączki u dzieci [137]. Do najczęstszych czynników etiologicznych wywołujących ZUM należą *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* i enterokoki. [138]. Za czynniki ryzyka rozwoju zakażenia dróg moczowych uznawane są wady układu moczowego, zaburzenia neurogenne pęcherza moczowego, przewlekła antybiotykoterapia czy cukrzyca. Wśród dzieci hospitalizowanych na OIT za najistotniejszy czynnik ryzyka uznaje się cewnikowanie pęcherza moczowego. Ta procedura znacząco podnosi ryzyko rozwoju urosepsy [139]. Częstość występowania zakażeń jest proporcjonalna do czasu utrzymywania cewnika i szacowana jest na 3 – 5% na każdy dzień. Zakażenia te wiążą się zarówno z drobnoustrojami należącymi do endogennej flory przewodu pokarmowego chorego (kolonizacja okolic krocza i odbytu), jak i egzogennej, wieloopornej mikroflory środowiska szpitalnego. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi sepsy u osób cewnikowanych są tlenowe pałeczki Gram – ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae* /*Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*/.

2.6. Wytyczne postępowania terapeutycznego w sepsie

Ciężka sepsa jest uznawana za schorzenie obarczone największym krótkoterminowym ryzykiem zgonu spośród wszystkich stanów chorobowych spotykanych w praktyce klinicznej. Stąd tak duży nacisk kładzie się na uporządkowanie i standaryzację postępowania terapeutycznego. Dostępne wytyczne skupiają się głównie na zaleceniach leczniczych w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym, ale z powodzeniem można je stosować

w początkowym etapie choroby. Standardy postępowania u chorych na sepsę zostały wprowadzone w 2004 r. przez SSC i są okresowo aktualizowane [27, 140]. Wskazują one jednoznacznie, że działania terapeutyczne należy prowadzić wielokierunkowo, jednocześnie i dynamicznie gdyż czynnik czasu w dużej mierze wpływa na przeżycie chorych [141].

Wstępne postępowanie lecznicze zakłada wdrożenie „pakietu resuscytacyjnego”, na który składają się: dokonanie szybkiego rozpoznania, zabezpieczenie materiału do badań mikrobiologicznych, niezwłoczne wdrożenie antybiotykoterapii i wstępne postępowanie przeciwwstrząsowe [142]. Działania te mają na celu osiągnięcie stabilności stanu zdrowia chorego w ciągu pierwszych sześciu godzin hospitalizacji. Poleca się stosowanie agresywnej, szerokospektralnej antybiotykoterapii, wdrażanej w ciągu godziny od postawienia rozpoznania, tuż po pobraniu materiału do badań mikrobiologicznych, choć to postępowanie nie powinno opóźnić zastosowania leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Szczególnej uwadze poleca się działanie przeciwwstrząsowe zmierzające do odwrócenia hipoperfuzji i wynikającego z niej niedotlenienia tkanek. W tym celu sugeruje się wdrażanie intensywnej płynoterapii w oparciu o krystaloidy, podawane pod kontrolą częstości pracy serca, diurezy i powrotu kapilarnego, choć nie wykazano jednoznacznej przewagi krystaloidów nad koloidami [143]. W przypadku utrzymywania się hipoperfuzji pomimo właściwego stanu nawodnienia rekomenduje się włączenie do leczenia leków wazopresyjnych, przy czym w grupie pediatrycznej sugerowanym lekiem jest dopamina.

W ramach „pakietu leczniczego”, realizowanego w ciągu kolejnych 12 – 24 godzin, postuluje się poszukiwanie ogniska zakażenia, rozważenie stosowania glikokortykosteroidoterapii, przetoczenia preparatów krwiopochodnych, kontrolę glikemii, profilaktykę owrzodzeń stresowych, w zależności od wskazań leczenie wspomagające (respiratoroterapia, leczenie nerkozastępcze), oraz wlewy preparatów immunoglobulin.

3. CEL PRACY

Cele niniejszej pracy były następujące:

1. Ocena przebiegu klinicznego sepsy u dzieci w odniesieniu do rodzaju czynnika etiologicznego
2. Ocena udziału badań mikrobiologicznych i molekularnych w diagnostyce sepsy u dzieci.
3. Analiza profilu laboratoryjnego dzieci z posocznicą, uwzględniająca wykładniki stanu zapalnego, hemostazy organizmu oraz wydolności narządów wewnętrznych, w zależności od etiologii sepsy.
4. Określenie klinicznych i laboratoryjnych czynników złej prognozy w sepsie u dzieci.

4. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

4.1. Kryteria włączenia i wyłączenia, grupa badana

Badaniem objęto 142 dzieci hospitalizowanych z powodu podejrzenia sepsy w latach 2005 – 2010 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kryterium włączenia do badania stanowiły:

- obecność objawów uogólnionego zakażenia spełniającego warunki rozpoznania SIRS w modyfikacji Goldsteina [5]
- ustalenie rodzaju czynnika etiologicznego choroby dostępnymi metodami diagnostycznymi

Kryterium wyłączenia stanowił/o:

- stwierdzenie wpływu czynników dodatkowych, innych niż infekcyjne, zdolnych do modulowania odpowiedzi zapalnej organizmu, zaburzających czynność narządów wewnętrznych i mogących być przyczyną SIRS (przebyte urazy oraz zabieg operacyjny w ciągu ostatniego miesiąca, przewlekłe choroby narządów wewnętrznych)
- brak możliwości ustalenia czynnika etiologicznego choroby dostępnymi metodami diagnostycznymi
- ustalenie rzadko występującego czynnika etiologicznego i brak możliwości utworzenia reprezentatywnej podgrupy badawczej

Na podstawie analizy kryteriów wyłączenia z grupy badawczej wykluczono 57 dzieci, u których:

- na podstawie dostępnych metod diagnostycznych, mimo ewidentnych wykładników SIRS, nie zidentyfikowano czynnika etiologicznego (n=40)
- rozpoznana etiologia nie pozwoliła na utworzenie podgrupy badawczej (n=8), w tym 2 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem *Listeria monocytogenes*, 1 z posocznicą *Toxocara canis*, 5 z zakażeniem grzybiczym

- obraz SIRS mógł wynikać z działania czynników innych niż infekcyjne (n=6), w tym 3 dzieci poddanych interwencji chirurgicznej, 1 dziecko oparzone, 2 dzieci po urazach
- choroby dodatkowe utrudniały ocenę wydolności narządów, budząc wątpliwości co do tła etiologicznego obserwowanych zaburzeń laboratoryjnych (n=3), w tym 2 dzieci z niewydolnością nerek, 1 dziecko z wirusowym zapaleniem wątroby

Ostatecznie grupę badaną utworzyło 85 dzieci.

W celu dokładnej analizy kliniczno – laboratoryjnej populację badaną podzielono na dwie grupy – 1 i 2, a w ich obrębie wyznaczono po dwie podgrupy: A, B oraz C i D. Kryterium podziału stanowił rodzaj czynnika etiologicznego sepsy.

Grupa 1 – sepsa wywołana bakteriami Gram – dodatnimi (n=45)

- **Podgrupę A** stanowiło 25 pacjentów z sepsą o etiologii gronkowcowej
- **Podgrupę B** stanowiło 20 pacjentów z sepsą o etiologii paciorkowcowej

Grupa 2 – sepsa wywołana bakteriami Gram – ujemnymi (n=40)

- **Podgrupę C** stanowiło 20 pacjentów z sepsą o etiologii meningokokowej
- **Podgrupę D** stanowiło 20 pacjentów z sepsą wywołaną bakteriami Gram – ujemnymi innymi niż *Neisseria meningitidis*

4.2. Metodyka analizy obrazu klinicznego i profilu laboratoryjnego

W wyodrębnionych grupach poddano analizie obraz kliniczny choroby, wybrane parametry laboratoryjne oraz wyniki badań mikrobiologicznych.

4.2.1. Analiza danych klinicznych w badanych grupach i podgrupach

We wszystkich podgrupach badanych poddano analizie obraz kliniczny uogólnionego zakażenia ze szczególnym uwzględnieniem:

- Objawów klinicznych będących powodem przyjęcia do szpitala
- Czasu, jaki upłynął od chwili wystąpienia objawów do momentu hospitalizacji
- Wstępnego leczenia ambulatoryjnego
- Chorób współwystępujących
- Prezentowanych w toku choroby objawów klinicznych, w tym: odchyłeń w temperaturze ciała, zaburzeń częstości pracy serca i rytmu oddechowego, występowania zmian skórnych, objawów ze strony przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego /OUN/
- Stopnia ciężkości choroby, z wyszczególnieniem sepsy, ciężkiej sepsy, wstrząsu septycznego oraz współistnienia MODS
- Częstości występowania zaburzeń funkcji narządów

4.2.2. Analiza danych mikrobiologicznych w badanych grupach i podgrupach

Przeanalizowano wyniki badań mikrobiologicznych pod względem:

- Oceny ilościowej dodatnich posiewów krwi obwodowej
- Wpływu ambulatoryjnej antybiotykoterapii na wyniki badań mikrobiologicznych
- Udziału badań molekularnych w ustalaniu czynnika etiologicznego zakażenia (wykrywanie DNA bakterii we krwi obwodowej metodą PCR)
- Wytypowania potencjalnego źródła zakażenia

Badania mikrobiologiczne wykonywano w Pracowni Mikrobiologii Laboratorium Centralnego Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Kierownik Pracowni Mikrobiologii: mgr Agnieszka Łoś).

W przypadku chorych przekazanych do tutejszej Kliniki ze Szpitali Rejonowych uwzględniono również wyniki badań tam uzyskanych.

Badania molekularne, w oparciu o metodę PCR, wykonano w Krajowym Ośrodku Referencyjnym ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego /KOROUN/ w Warszawie (Kierownik: dr hab. med. Anna Skoczyńska).

4.2.3. Analiza danych laboratoryjnych w badanych grupach i podgrupach

Poszukiwano różnic we fluktuacjach wybranych parametrów laboratoryjnych wśród grup badanych, ze szczególnym naciskiem na:

- Nasilenie i zmienność w czasie laboratoryjnych wykładników stanu zapalnego (WBC, CRP, PCT)
- Występowanie trombocytopenii i DIC
- Występowanie laboratoryjnych wykładników niewydolności narządów (parametry gazometryczne: pH, pO₂, pCO₂, BE; parametry biochemiczne: glukoza, ALT, AST, bilirubina całkowita, CREA; parametry hematologiczne: OB; parametry białkowe: składowe dopełniacza C3 i C4).

Badania laboratoryjne określające stan zapalny lub zaburzenia koagulologiczne wykonywano u pacjentów, zależnie od czasu trwania hospitalizacji, w pierwszych 5 dobach a następnie w 7, 10, 14 i 21 dobie pobytu szpitalnego, zależnie od parametru. W przypadku pozostałych ocenianych wyników badań laboratoryjnych brano pod uwagę wartości pierwsze z dostępnych.

Rozpoznanie nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych obrazujących niewydolność narządów wewnętrznych w sepsie oraz leukocytozy oparto o wytyczne Goldsteina i wsp [5].

Wartości referencyjne dla leukocytozy, w zależności od wieku pacjentów, zawarto w Tabeli 3 stanowiącej załącznik nr 2 dla niniejszego opracowania.

Badania laboratoryjne wykonywano w Laboratorium Centralnym Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (Kierownik Centralnego Laboratorium: mgr Maria Glema).

Wartości referencyjne wybranych parametrów laboratoryjnych wraz z metodologią ich wykonania przedstawiono w Tabeli 5 stanowiącej załącznik nr 3.

4.2.4. Metodyka analizy danych w grupie pacjentów zmarłych

Przeanalizowano objawy kliniczne, wyniki badań mikrobiologicznych i laboratoryjnych w grupie dzieci zmarłych w porównaniu z grupą wyleczonych. Uwzględniono:

- Zależność wystąpienia zgonu od danych demograficznych
- Prezentowane w toku choroby objawy kliniczne
- Stopień ciężkości choroby
- Czas trwania objawów klinicznych
- Występowanie dodatnich posiewów krwi obwodowej
- Wytypowanie potencjalnego źródła zakażenia
- Występowanie wykładników stanu zapalnego, zaburzeń hemostazy i markerów niewydolności narządów

4.3. Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonano w programie Statistica 8.0. firmy StatSoft. Parametry ilościowe charakteryzowano poprzez podanie średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany lub wartości minimalnych i maksymalnych. Cechy jakościowe wyrażono za pomocą liczebności badanych kryteriów i odpowiadających im wartości odsetkowych. Do oceny zależności między badanymi danymi nieparametrycznymi posłużono się testem Fishera – Freemana – Haltona oraz testem niezależności chi – kwadrat.

Dla wszystkich analizowanych danych za próg istotności przyjęto wartość $\alpha \leq 0,05$.

4.4. Opinia Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

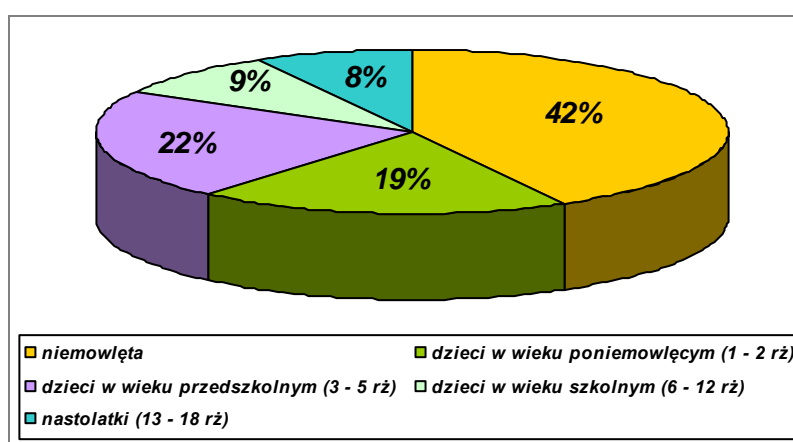
Na wykonanie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej – Uchwała nr 02/09 z dnia 08 stycznia 2009 roku.

5. WYNIKI BADAŃ

5.1. Analiza demograficzna i epidemiologiczna grupy badanej

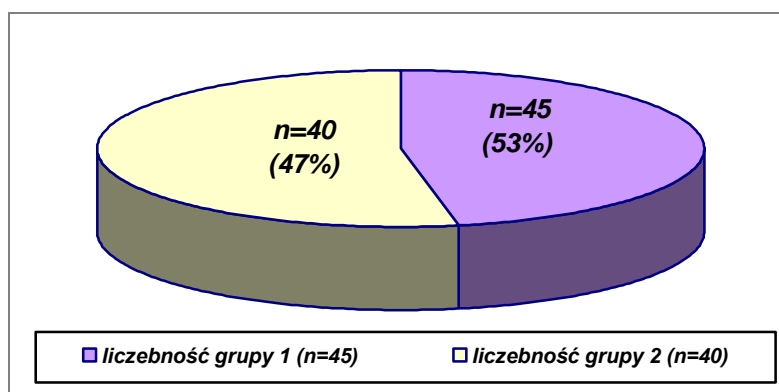
Do grupy badanej zaliczono 85 dzieci, w tym 50 chłopców (59%) i 35 dziewczynek (41%). Średnia wieku wyniosła 40,3 miesiący (mediana 18 miesiący).

Poddano ocenie częstość występowania sepsy w zależności od wieku dzieci. Największą częstość obserwowano wśród niemowląt. Procentowy udział chorych w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na Rycinie 1.



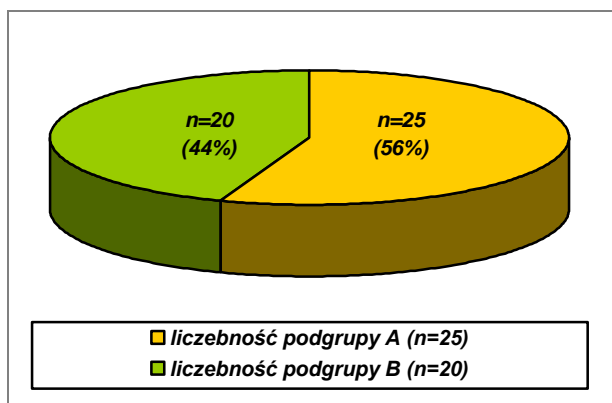
Rycina 1. Rozkład grup wiekowych w badanej populacji (n=85)

Na podstawie rozpoznania etiologicznego wyszczególniono dwie grupy pacjentów: grupę 1, liczącą 45 dzieci (53%) stanowili pacjenci z sepsą o etiologii Gram – dodatniej, grupę 2, liczącą 40 dzieci (47%) – Gram – ujemnej. Graficzne przedstawienie liczebności grup badanych przedstawia Rycina 2.

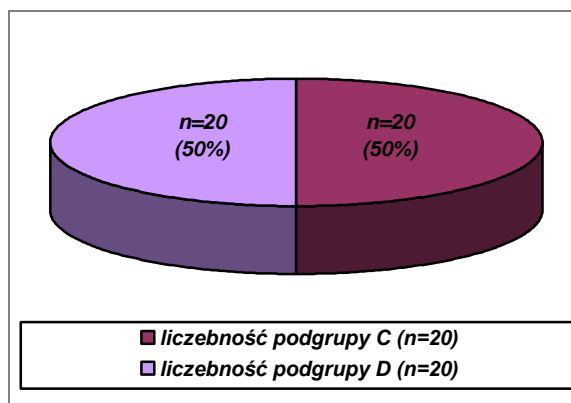


Rycina 2. Rozkład i liczebność badanych grup

W celu dokładniejszej analizy, w obrębie opisywanych grup wyłoniono po dwie podgrupy etiologiczne: w grupie 1 podgrupy A i B, liczące odpowiednio 25 i 20 dzieci (56%, 44%), a w grupie 2 podgrupy C i D liczące po 20 pacjentów (50%). Wzajemne ilościowe relacje między grupami badanymi przedstawiono na Rycinach 3 i 4.



Rycina 3. Rozkład i liczebność podgrup w grupie 1



Rycina 4. Rozkład i liczebność podgrup w grupie 2

5.1.1. Charakterystyka badanych grup

W Tabeli 6 scharakteryzowano grupy badane pod względem wieku i rozkładu płci.

Tabela 6. Charakterystyka demograficzna chorych w badanych grupach

Cecha Grupa	Średnia wieku /miesiące/	Mediana dla wieku	♀	♂
Grupa 1 (n = 45)	36,4	20,0	n = 20	n = 25
Grupa 2 (n = 40)	44,8	14,0	n = 15	n = 25

5.1.2. Charakterystyka badanych podgrup

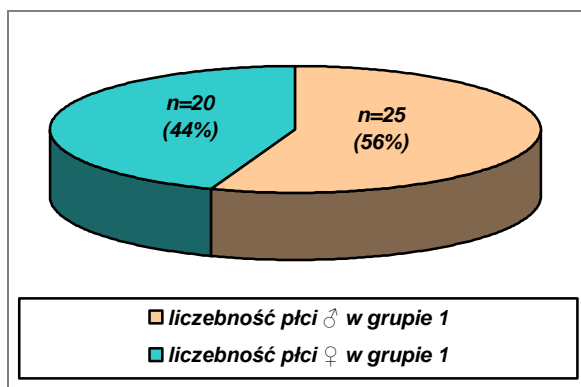
Analizę wieku i rozkładu płci w podgrupach badanymi przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Charakterystyka demograficzna chorych w badanych podgrupach

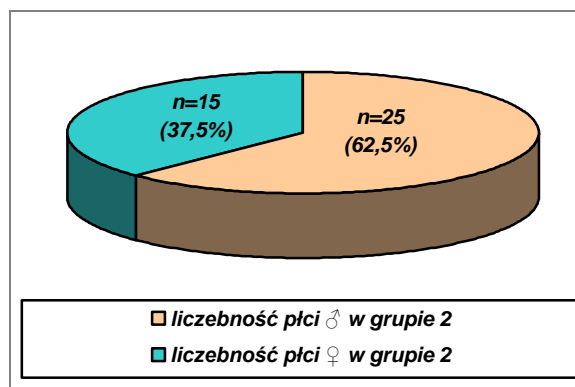
Cecha Podgrupa	Średnia wieku /miesiące/	Mediana dla wieku	♀	♂
A (n=25)	36,4	15,0	n = 14	n = 11
B (n=20)	36,4	34,0	n = 6	n = 14
C (n=20)	42,9	16,5	n = 6	n = 14
D (n=20)	46,7	14,0	n = 9	n = 11

5.1.3. Analiza porównawcza danych demograficznych grup 1 i 2

Na podstawie analizy dotyczącej danych demograficznych nie ustalono istotnej statystycznie różnicy w ilościowym rozkładzie płci w grupach badanych, ale zarysowała się tendencja do częstszego zachorowania u chłopców, co przedstawiono na Rycinach 5 i 6.

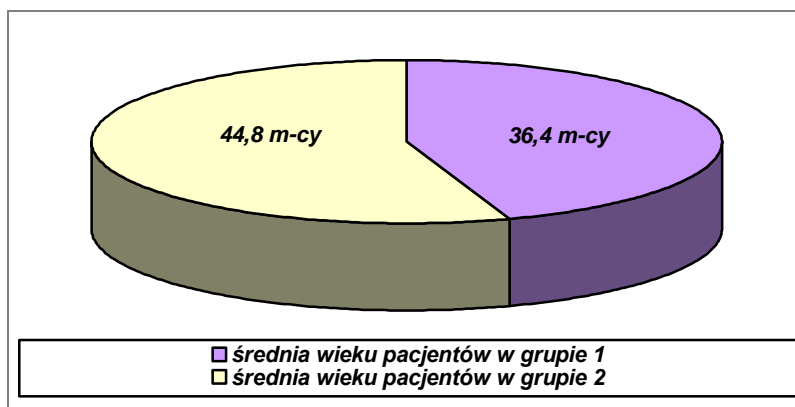


Rycina 5. Ilościowy rozkład płci dzieci w grupie 1



Rycina 6. Ilościowy rozkład płci dzieci w grupie 2

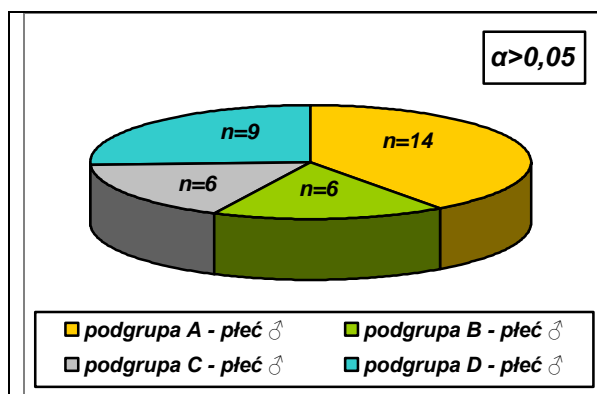
Zauważono, że grupa 2 obejmowała dzieci o około 8 miesięcy starsze niż grupa 1, co nie stanowiło jednak różnicy istotnej statystycznie. Średnie wartości wieku badanych dzieci przedstawiono na Rycinie 7.



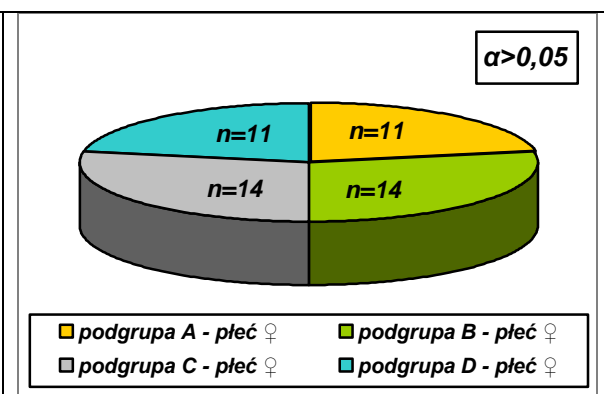
Rycina 7. Średnia wieku dzieci w badanych grupach /w miesiącach/

5.1.4. Analiza porównawcza danych demograficznych w badanych podgrupach

W analizie ilościowego rozkładu płci dzieci z podgrup badanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic, co obrazują Ryciny 8 i 9.

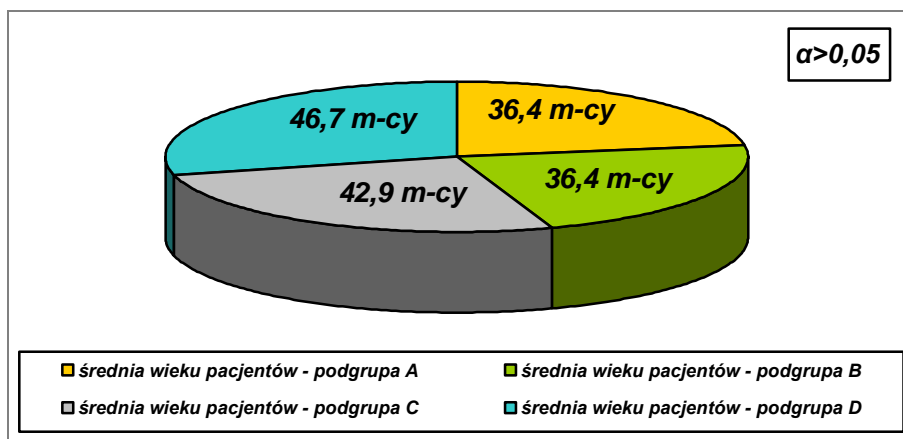


Rycina 8. Liczebność chorych płci męskiej w badanych podgrupach



Rycina 9. Liczebność chorych płci żeńskiej w badanych podgrupach

Nie wykazano również różnic w zakresie średnich wartości wieku pacjentów podgrup badanych, co zobrazowano na Rycinie 10.



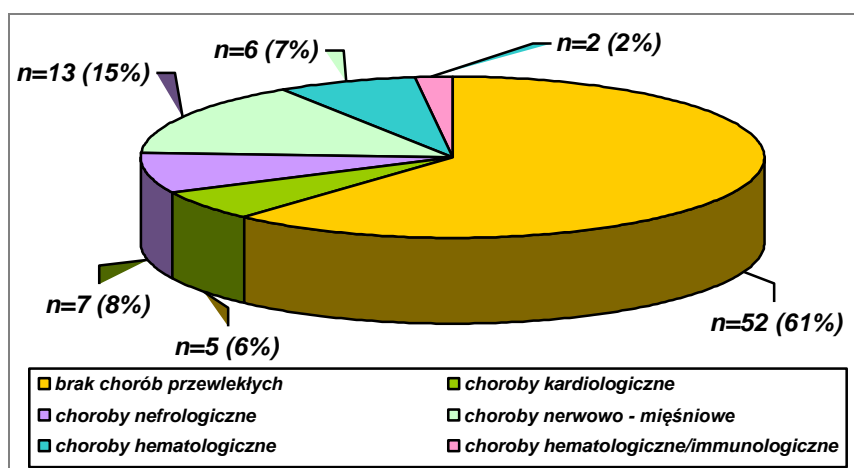
Rycina 10. Średnia wieku dzieci w badanych podgrupach /w miesiącach/

5.2. Analiza przebiegu klinicznego sepsy w grupie badanej

W grupach i podgrupach badanych dokonano analizy występowania najczęstszych objawów klinicznych podawanych w wywiadzie i stwierdzanych przy przyjęciu do szpitala, czas trwania choroby do momentu hospitalizacji oraz nasilenie procesu chorobowego.

5.2.1. Ocena częstości występowania chorób przewlekłych wśród badanych dzieci

Poddano ocenie stan zdrowia dzieci badanych i wykazano, że u 33 (39%) z nich występowały choroby przewlekłe. Rodzaj i częstość występowania tych schorzeń przedstawiono na Rycinie 11.



Rycina 11. Występowanie chorób przewlekłych wśród badanych dzieci (n=85)

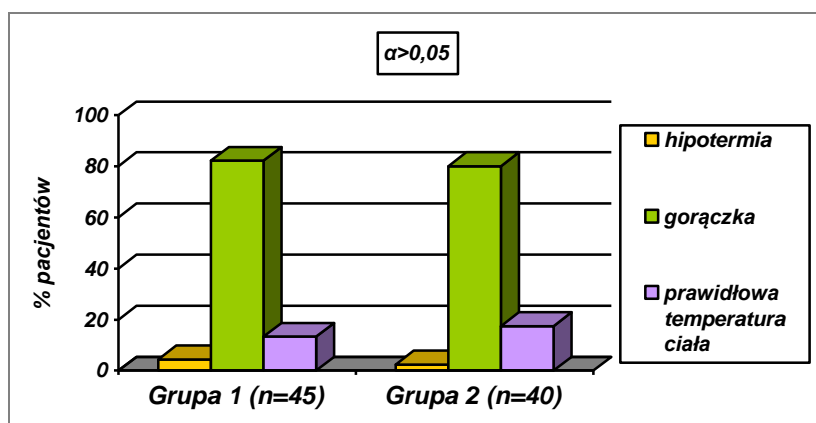
5.2.2. Ocena częstości występowania zaburzeń temperatury ciała

Nieprawidłowe wartości temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala stwierdzono u 72 pacjentów (85%), z czego 96% prezentowało gorączkę (n=69) a 4% hipotermię (n=3). Prawidłową ciepłotę ciała odnotowano u 13 pacjentów (15%).

5.2.2.1. Analiza częstości występowania zaburzeń temperatury ciała w badanych grupach

Poddano analizie ciepłotę ciała chorych w pierwszych godzinach hospitalizacji. W badanych grupach stwierdzono występowanie gorączki odpowiednio dla grupy 1 i 2 w 82% (n=37) i 80% (n=32) przypadków. Hipotermię odnotowywano rzadziej – w 2 przypadkach (4,5%) w grupie 1, w 1 przypadku (2,5%) w grupie 2. Prawidłowe zakresy temperatur obserwowano w 6 przypadkach (13,3%) w grupie 1 i 7 przypadkach (17,5%) w grupie 2.

Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie badanego parametru, co przedstawia Rycina 12.



Rycina 12. Zaburzenia temperatury ciała w badanych grupach

5.2.2.2. Analiza częstości występowania zaburzeń temperatury ciała w badanych podgrupach

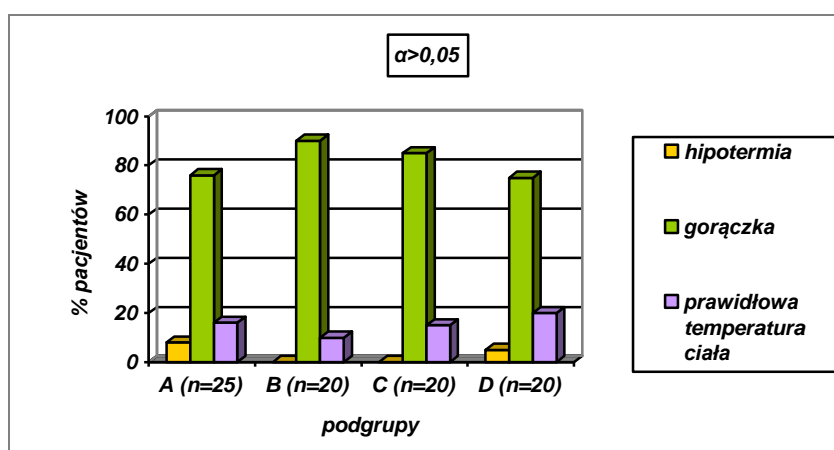
Występowanie gorączki obserwowano zdecydowanie częściej niż hipotermii we wszystkich badanych podgrupach. Hipotermię stwierdzono u pacjentów z podgrupy A i D, nie

odnotowując jej w grupach B i C. Częstość występowania zaburzeń temperatury w badanych podgrupach przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Częstość występowania zaburzeń temperatury ciała w badanych podgrupach

Temperatura ciała Podgrupa	Prawidłowa temperatura ciała	Gorączka	Hipotermia
A (n=25)	n=4 (16%)	n=19 (76%)	n=2 (8%)
B (n=20)	n=2 (10%)	n=18 (90%)	n=0 (0%)
C (n=20)	n=3 (15%)	n=17 (85%)	n=0 (0%)
D (n=20)	n=4 (20%)	n=15 (75%)	n=1 (5%)

Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic w występowaniu zaburzeń temperatury ciała w poszczególnych podgrupach, co obrazuje Rycina 13.



Rycina 13. Zaburzenia temperatury ciała w badanych podgrupach

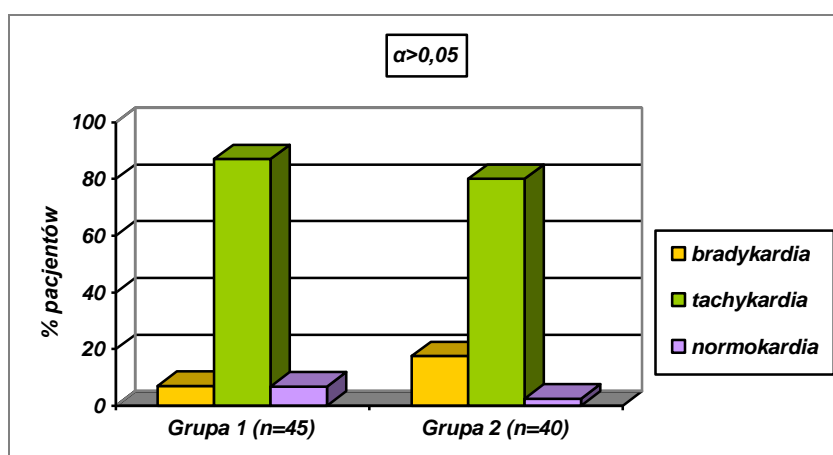
5.2.3. Ocena występowania zaburzeń częstości pracy serca

Nieprawidłową częstość pracy serca w badaniu przedmiotowym stwierdzono u 83 pacjentów (98%) w chwili przyjęcia do szpitala, w tym 73 (86%) prezentowało tachykardię, 10 (12%) bradykardię. Prawidłową częstość pracy serca odnotowano jedynie u 2 pacjentów (2%).

5.2.3.1. Analiza występowania zaburzeń częstości pracy serca w badanych grupach

W obu badanych grupach stwierdzono częste występowanie zaburzeń częstości pracy serca – w grupie 1 u 42 dzieci (93%), w grupie 2 u 39 chorych (97,5%). Bradykardię odnotowywano rzadziej – w 3 przypadkach (7%) w grupie 1 i w 7 przypadkach (17,5%) w grupie 2. Tachykardię stwierdzono u 39 pacjentów (87%) z grupy 1 i 32 przypadkach (80%) w grupie 2. Prawidłowe wartości obserwowano odpowiednio dla grupy 1 i 2 w 3 i 1 przypadku.

W analizie statystycznej nie wykazano znamiennej różnicy w występowaniu zaburzeń częstości pracy serca w badanych grupach. Wzajemne zależności przedstawiono na Rycinie 14.



Rycina 14. Zaburzenia częstości pracy serca w badanych grupach

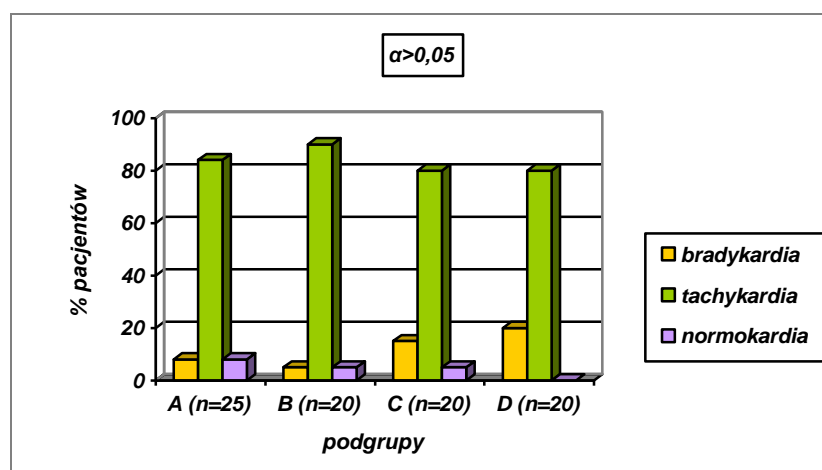
5.2.3.2. Analiza występowania zaburzeń częstości pracy serca w badanych podgrupach

Rozkład ilościowy występowania zaburzeń częstości pracy serca w badanych podgrupach przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9. Występowanie zaburzeń częstości pracy serca w badanych podgrupach

Częstość pracy serca Podgrupa	Częstość pracy serca prawidłowa	Tachykardia	Bradykardia
A (n=25)	n=2 (8%)	n=21 (84%)	n=2 (8%)
B (n=20)	n=1 (5%)	n=18 (90%)	n=1 (5%)
C (n=20)	n=1 (5%)	n=16 (80%)	n=3 (15%)
D (n=20)	n=0 (0%)	n=16 (80%)	n=4 (20%)

W analizie statystycznej nie wykazano istotnych różnic w badanych podgrupach pod względem występowania zaburzeń częstości pracy serca, co przedstawia Rycina 15.



Rycina 15. Zaburzenia częstości pracy serca w badanych podgrupach

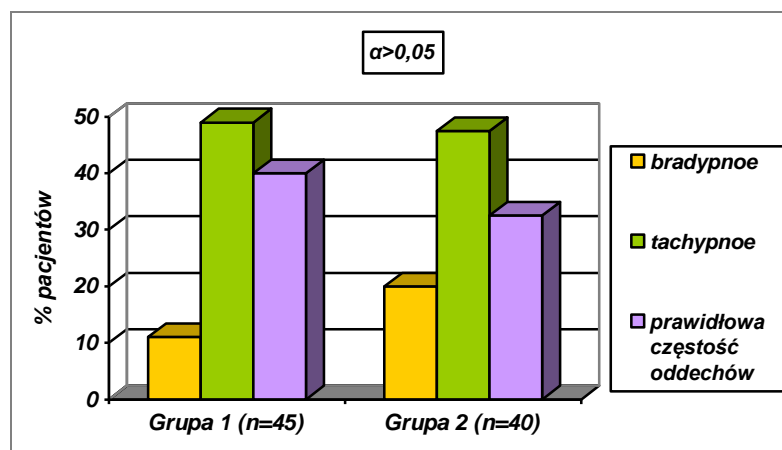
5.2.4. Ocena występowania zaburzeń częstości rytmu oddechowego

W analizie dotyczącej oceny zaburzeń częstości rytmu oddechowego stwierdzono, że nieprawidłowości dotyczyły 54 chorych, co stanowiło 64% grupy badanej. *Tachypnoe* obserwowano częściej – u 41 chorych (48%), niż *bradypnoe*, które stwierdzono u 13 dzieci (15%) w chwili przyjęcia do szpitala. U pozostałych pacjentów (n=31), nie obserwowano zaburzeń częstości oddechu.

5.2.4.1. Analiza występowania zaburzeń częstości rytmu oddechowego w badanych grupach

Porównując występowanie zaburzeń częstości rytmu oddechowego w grupach badanych wykazano, że prawidłowa częstość oddechów, zależna od wieku pacjentów, dotyczyła 18 (40%) i 13 (32,5%) chorych, odpowiednio dla grupy 1 i 2. *Tachypnoe* obserwowano porównywalnie często w obu grupach – w 49% (n=22) przypadków w grupie 1 i w 47,5% (n=19) przypadków w grupie 2. *Bradypnoe* było zjawiskiem najrzadszym dotyczącym 11% pacjentów z grupy 1 (n=5) i 20% dzieci z grupy 2 (n=8).

Nie potwierdzono jednak istotnej różnicy w częstości występowania zaburzeń rytmu oddechowego między poszczególnymi grupami, co obrazuje Rycina 16.



Rycina 16. Zaburzenia częstości pracy oddechowej w badanych grupach

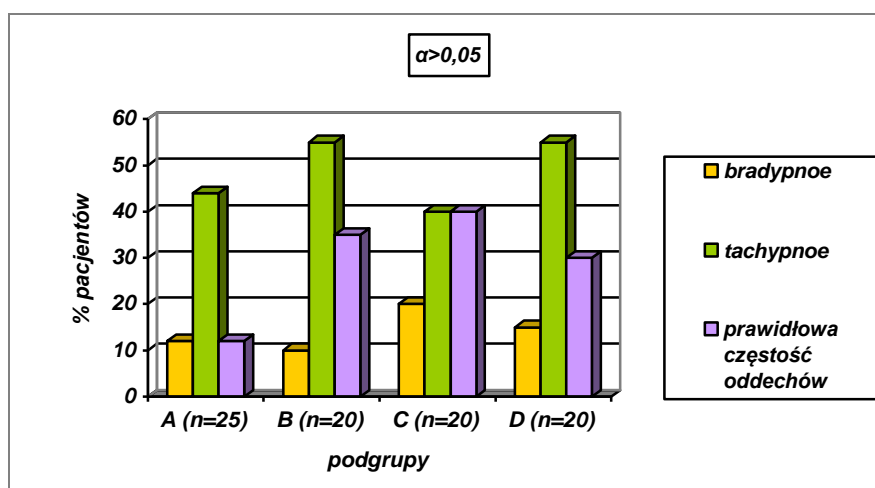
5.2.4.2. Analiza występowania zaburzeń częstości rytmu oddechowego w badanych podgrupach

Poddano także analizie częstość występowania zaburzeń rytmu oddechowego w zależności od etiologii sepsy. W podgrupach B i D dominującym stwierdzanym objawem było *tachypnoe*, w podgrupach A i C występowało ono porównywalnie często, co prawidłowa dla wieku częstość rytmu oddechowego. *Bradypnoe* było we wszystkich grupach objawem najrzadziej obserwowanym. Wzajemne zależności między podgrupami w zakresie badanego parametru przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Częstość występowania zaburzeń pracy oddechowej w badanych podgrupach

Podgrupa	Częstość rytmu oddechowego	Prawidłowa częstość rytmu oddechowego	Tachypnoe	Bradypnoe
A (n=25)		n=12 (48%)	n=10 (40%)	n=3 (12%)
B (n=20)		n=7 (35%)	n=11 (55%)	n=2 (10%)
C (n=20)		n=8 (40%)	n=8 (40%)	n=4 (20%)
D (n=20)		n=6 (30%)	n=11 (55%)	n=3 (15%)

W analizie statystycznej nie wykazano znamiennej różnicy w występowaniu zaburzeń częstości oddechu w badanych podgrupach, co obrazuje Rycina 17.



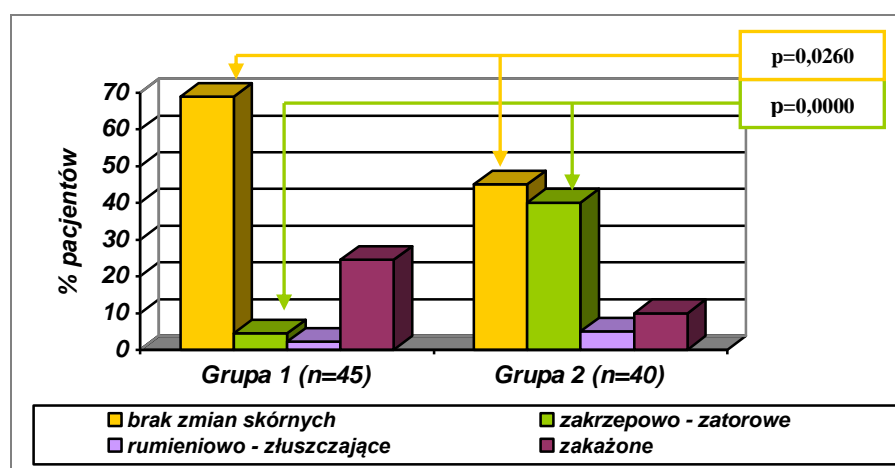
Rycina 17. Zaburzenia częstości pracy oddechowej w badanych podgrupach

5.2.5. Ocena częstości występowania zmian skórnych

W analizie obrazu klinicznego brano pod uwagę występowanie ewentualnych zmian skórnych, obecnych w chwili przyjęcia do szpitala lub pojawiających się w trakcie hospitalizacji. Objawy skórne podzielono w zależności od typu zmian na: zakrzepowo – zatorowe, rumieniowo – złuszczone lub potencjalnie zakażone bakteryjnie. Wśród całej populacji badanej zmiany skórne obserwowano u 42% chorych (n=36).

5.2.5.1. Analiza częstości występowania zmian skórnych w badanych grupach

Poddano ocenie rodzaj i częstość występowania zmian skórnych w grupach badanych. Chorzy, u których nie stwierdzono obecności patologicznych wykwitów skórnych w grupie 1 stanowili 69% (n=31) a w grupie 2 45% (n=18). Zmiany zakrzepowo – zatorowe stwierdzono w grupie 2 w 40% (n=16) a w grupie 1 w 4,5% (n=2). Zmiany potencjalnie zakażone bakteryjnie dominowały w grupie 1, gdzie ich częstość sięgała 24,5% (n=11), podczas gdy w grupie 2 obserwowano je w 10% (n=4). Zmiany o charakterze rumieniowo – złuszcającym były rzadkie, stwierdzano je odpowiednio w grupie 1 i 2 w 2,2% (n=1) i 5% (n=2). Częstość występowania zmian skórnych przedstawiono na Rycinie 18.



Rycina 18. Zmiany skórne w badanych grupach

Wykazano, że zmiany zakrzepowo – zatorowe występowały istotnie częściej wśród chorych z grupy 2 (p=0,0000), podczas gdy dla dzieci z grupy 1 znamieny był brak zmian skórnych (p=0,0260).

5.2.5.2. Analiza częstości występowania zmian skórnych w badanych podgrupach

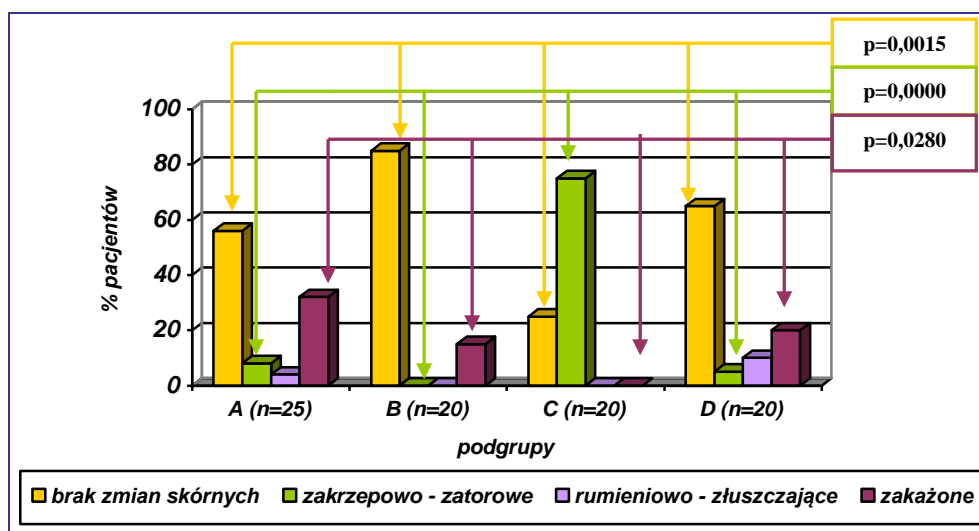
Wykazano, że w podgrupach A, B i D najczęściej nie obserwowano żadnych zmian skórnych. Odnotowano jednak udział zmian rumieniowo – złuszcających i potencjalnie zakażonych w tworzeniu obrazu klinicznego choroby. Jedynie w podgrupie C stwierdzono

dominację zmian o typie zakrzepowo – zatorowym. Rozkład procentowy badanych cech w poszczególnych grupach przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Częstość występowania zmian skórnych w badanych podgrupach

Zmiany skórne Podgrupa	Brak zmian skórnych	Zakrzepowo - zatorowe	Rumieniowo - złuszczone	Zakażone
A (n=25)	n=14 (56%)	n=2 (8%)	n=1 (4%)	n=8 (32%)
B (n=20)	n=17 (85%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=3 (15%)
C (n=20)	n=5 (25%)	n=15 (75%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
D (n=20)	n=13 (65%)	n=1 (5%)	n=2 (10%)	n=4 (20%)

Występowanie zmian zakrzepowo – zatorowych w grupie dzieci z sepsą meningokokową było w teście Fishera – Freemana – Haltona statystycznie istotnie częstsze w porównaniu do pozostałych podgrup ($p=0,0000$). Wykazano również, że istnieje statystyczna zależność między rodzajem czynnika etiologicznego sepsy a występowaniem skórnych zmian potencjalnie zakażonych, które obserwowano najczęściej w podgrupie dzieci z posocznicą gronkowcową ($p=0,0280$). Ponadto stwierdzono, że brak jakichkolwiek zmian skórnych istotnie częściej dotyczył chorych z posocznicą paciorkowcową ($p=0,0015$). Ustalone zależności obrazuje Rycina 19.



Rycina 19. Zmiany skórne w badanych podgrupach

5.2.6. Ocena częstości występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego

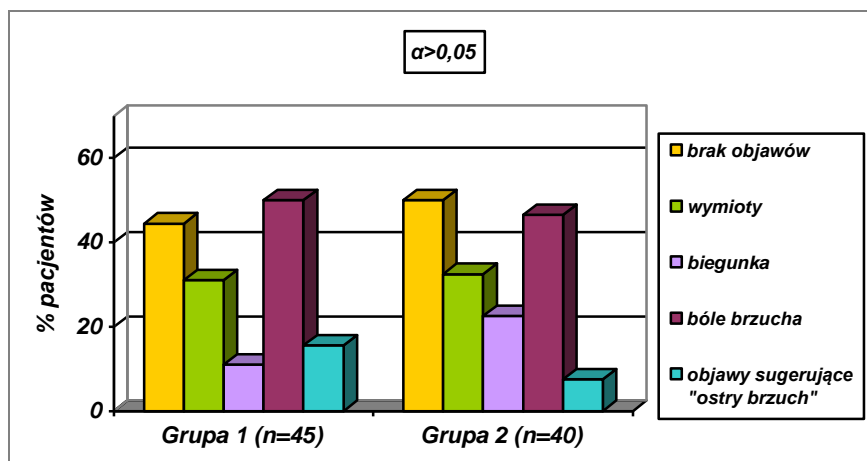
Dokonano analizy występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego w grupie badanej. Brano pod uwagę występowanie wymiotów, biegunki, bólów brzucha oraz symptomów sugerujących potrzebę interwencji chirurgicznej. Występowanie poszczególnych objawów obserwowano odpowiednio u 27, 14, 16 i 10 pacjentów co stanowi 32, 16, 19, 12%.

W ocenie występowania bólów brzucha uwzględniano jedynie skargi dzieci zdolnych do udzielenia wywiadu (n=33).

Wśród wskazań do potencjalnego leczenia zabiegowego występowały: podejrzenie zapalenia wyrostka robaczkowego (n=2), podejrzenie niedrożności przewodu pokarmowego (n=7), podejrzenie ropnia w tkankach miękkich powłok brzusznych (n=1).

5.2.6.1. Analiza częstości występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego w badanych grupach

Ustalono częstość występowania wyżej wymienionych objawów uwzględniając podział na grupy badane. Oceniono, że bóle brzucha były objawem najczęściej zgłaszanym w obydwu grupach, a ich odsetek wyniósł w grupie 1 – 50% (9 dzieci z 18 zdolnych do zgłoszenia dolegliwości) i w grupie 2 – 47% (7 dzieci z 15 zdolnych do zgłoszenia dolegliwości). Wymioty także w obydwu grupach występowały z podobną częstością, w grupie 1 i 2 odpowiednio w 31 (n=14) i 32,5% (n=13). Objawy sugerujące „ostry brzuch” dominowały w grupie 1, gdzie ich częstość sięgała 15,5% (n=7), podczas gdy w grupie 2 obserwowano je w 7,5% (n=3). Biegunkę stwierdzano częściej w grupie 2 (22,5%, n=9) niż w 1, w której dotyczyły one 11% (n=5) przypadków. Objawów gastroenterologicznych nie obserwowano w 44,5% (n=20) przypadków z grupy 1 i 50% (n=20) dzieci z grupy 2. Ustalone zależności obrazuje Rycina 20.



Rycina 20. Objawy ze strony przewodu pokarmowego w badanych grupach

Analiza statystyczna nie wykazała znamiennej różnicy w występowaniu poszczególnych objawów w badanych grupach.

5.2.6.2. Analiza częstości występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego w badanych podgrupach

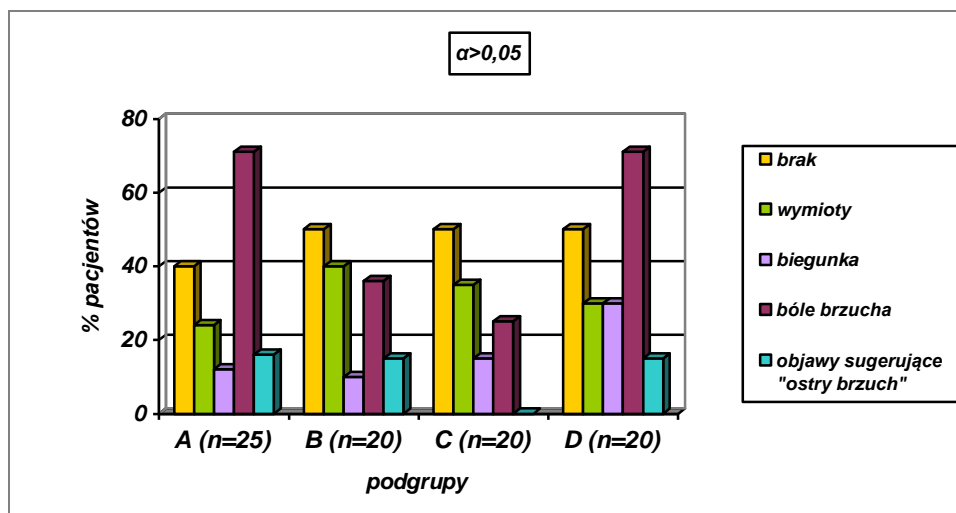
Analiza częstości występowania objawów gastroenterologicznych wykazała, że w podgrupach B, C i D połowa chorych nie prezentowała objawów ze strony przewodu pokarmowego. Ilościowy rozkład badanych cech przedstawia Tabela 12.

Tabela 12. Częstość występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego w badanych podgrupach

Objawy / Podgrupa	Brak	Wymioty	Biegunka	Bóle brzucha	Objawy „ostrego brzucha”
A (n=25)	n=10 (40%)	n=6 (24%)	n=3 (12%)	n=5 (7*) (71%)	n=4 (16%)
B (n=20)	n=10 (50%)	n=8 (40%)	n=2 (10%)	n=4 (11*) (36%)	n=3 (15%)
C (n=20)	n=10 (50%)	n=7 (35%)	n=3 (15%)	n=2 (8*) (25%)	n=0 (0%)
D (n=20)	n=10 (50%)	n=6 (30%)	n=6 (30%)	n=5 (7*) (71%)	n=3 (15%)

* - liczba chorych zdolnych do zgłoszenia występowania objawu w wywiadzie

Nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy w teście χ^2 Pearsona w częstości występowania objawów gastroenterologicznych między poszczególnymi podgrupami, co obrazuje Rycina 21.



Rycina 21. Objawy ze strony przewodu pokarmowego w badanych podgrupach

5.2.7. Ocena częstości występowania objawów neurologicznych

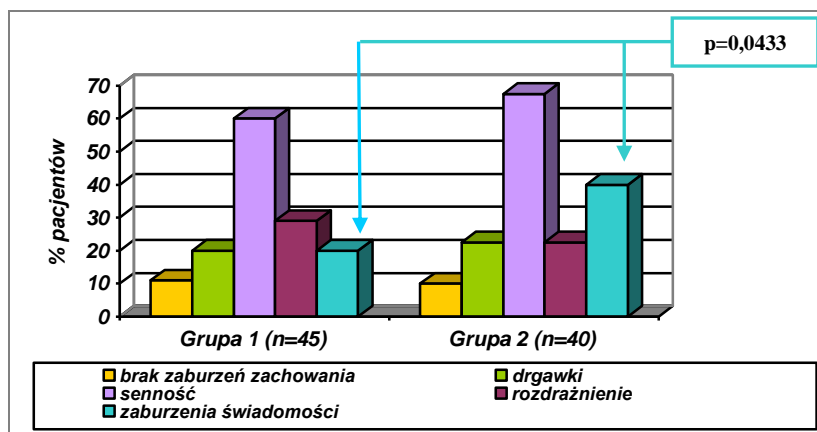
W badanym materiale klinicznym wzięto pod uwagę występowanie objawów ze strony układu nerwowego w przebiegu sepsy, w tym epizodów drgawkowych, zaburzeń zachowania pod postacią patologicznej senności lub rozdrażnienia oraz zaburzeń świadomości. Uwzględniono związek między powyższymi objawami a współistnieniem ZOMR.

5.2.7.1. Analiza częstości występowania objawów neurologicznych w badanych grupach

Na podstawie analizy materiału klinicznego stwierdzono, że napady drgawek w przebiegu sepsy występowały u 18 pacjentów, po 9 w każdej grupie, co stanowi dla grupy 1 – 20%, dla 2 – 22,5%. Wśród tych chorych jedynie u 3 dzieci w wywiadzie stwierdzano padaczkę lub inne schorzenie neurogenne.

Zaburzenia zachowania w formie senności lub rozdrażnienia były objawem dominującym, dotyczącym 89% chorych (n=76). Patologiczna senność dotyczyła 60% pacjentów w grupie 1 i 67,5% pacjentów z grupy 2, czyli 27 pacjentów z każdej z grup. Rozdrażnienie obserwowano rzadziej, odpowiednio dla grup 1 i 2 u 29 (n=13) i 22,5% (n=9)

chorych. Zaburzeń zachowania nie odnotowano u 11% pacjentów grupy 1 (n=5) i 10% pacjentów grupy 2 (n=4). Zaburzenia świadomości obserwowano u 9 chorych z grupy 1 (20%) i 16 dzieci z grupy 2 (40%). Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 22.



Rycina 22. Zaburzenia neurologiczne w badanych grupach

Nie wykazano istotnych różnic między grupami badanymi w zakresie występowania drgawek lub zaburzeń zachowania. Wykazano natomiast, że zaburzenia świadomości istotnie statystycznie częściej występowały wśród chorych z grupy 2 ($p=0,0433$).

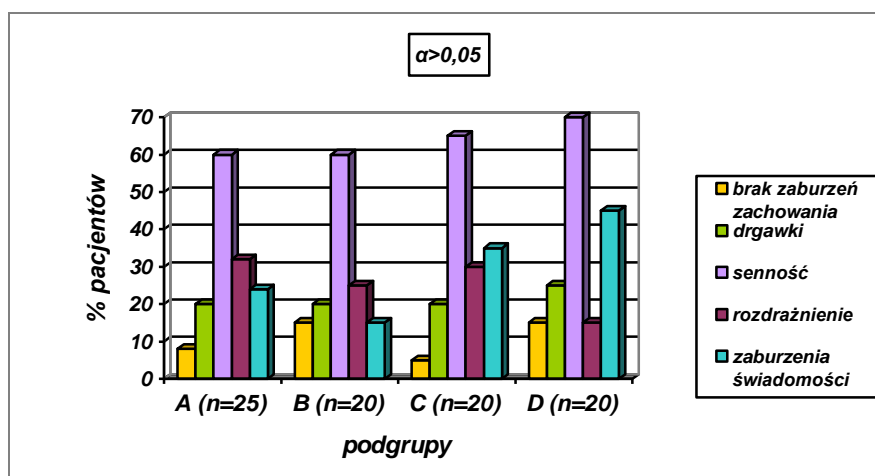
5.2.7.2. Analiza częstości występowania objawów neurologicznych w badanych podgrupach

Stwierdzono, że drgawki występowały we wszystkich podgrupach w zbliżonej liczbie przypadków. Patologiczną senność odnotowywano również częściej niż rozdrażnienie. Najmniej liczna była grupa pacjentów, u których nie odnotowano zaburzeń zachowania. Uzyskane dane zebrano w Tabeli 13.

Tabela 13. Częstość występowania zaburzeń neurologicznych w badanych podgrupach

Zaburzenia neurologiczne / Podgrupa	Drgawki	Senność	Rozdrażnienie	Zaburzenia świadomości	Brak zaburzeń zachowania
A (n=25)	n=5 (20%)	n=15 (60%)	n=8 (32%)	n=6 (24%)	n=2 (8%)
B (n=20)	n=4 (20%)	n=12 (60%)	n=5 (25%)	n=3 (15%)	n=3 (15%)
C (n=20)	n=4 (20%)	n=13 (65%)	n=6 (30%)	n=7 (35%)	n=1 (5%)
D (n=20)	n=5 (25%)	n=14 (70%)	n=3 (15%)	n=9 (45%)	n=3 (15%)

Nie wykazano istotnych różnic między podgrupami w zakresie częstości występowania objawów neurologicznych, co zobrazowano na Rycinie 23.



Rycina 23. Zaburzenia neurologiczne w badanych grupach

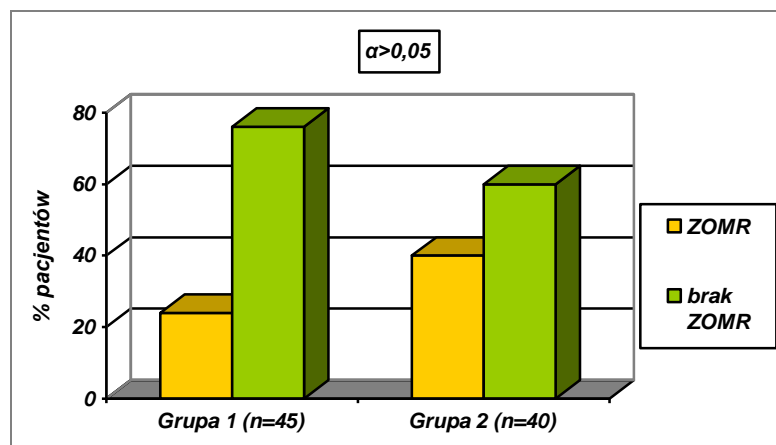
5.2.8. Ocena częstości współwystępowania ZOMR

U chorych, u których stwierdzano obecność objawów sugerujących występowanie ZOMR (n=40) wykonywano nakłucie łądźwiowe (n=37), które pozwoliło na rozpoznanie ZOMR u 27 chorych (32%). U trojga dzieci odstąpiono od procedury ze względu na ciężkość stanu ogólnego lub współistniejące przeciwwskazania.

Poddano analizie związek między występowaniem ZOMR a obserwowanymi u dzieci zaburzeniami zachowania (senność, rozdrażnienie) oraz zaburzeniami świadomości przesądzającymi o zaangażowaniu OUN w proces septyczny.

5.2.8.1. Analiza częstości występowania ZOMR w badanych grupach

Kliniczne podejrzenie ZOMR wysunięto u 17 dzieci z grupy 1 i 23 z grupy 2, co stanowiło odpowiednio 38 i 57,5% przypadków. Nakłucie łądźwiowe wykonano u 15 dzieci z grupy 1 i 22 z grupy 2. Na podstawie analizy zgromadzonego materiału ustalono, że ZOMR występowało częściej w grupie pacjentów z sepsą wywołaną bakteriami Gram – ujemnymi a odsetek ten wyniósł 40% (n=16), przy 24% rozpoznań w grupie 1 (n=11). Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 24.



Rycina 24. ZOMR w badanych grupach

Analiza statystyczna nie wykazała istnienia znamiennej różnicy w zakresie częstości występowania ZOMR między grupami badanymi.

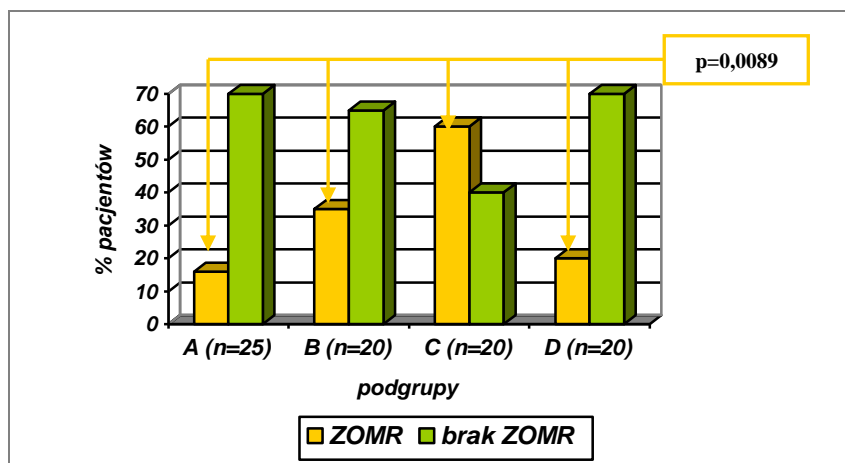
5.2.8.2. Analiza częstości występowania ZOMR w badanych podgrupach

Dokonano porównania częstości występowania ZOMR w poszczególnych podgrupach z uwzględnieniem czynnika etiologicznego sepsy. Stwierdzono, że w podgrupie C częstość współwystępowania sepsy i ZOMR jest największa i sięga 60% chorych (n=12). Dokładne dane ilościowe przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Częstość występowania ZOMR w badanych podgrupach

Grupa	Podejrzenie ZOMR	Kliniczne podejrzenie ZOMR	Nakłucie łądźwiowe	ZOMR	Brak rozpoznania ZOMR
A (n=25)		n=7 (28%)	n=6	n=4 (16%)	n=21 (84%)
B (n=20)		n=10 (50%)	n=9	n=7 (35%)	n=13 (65%)
C (n=20)		n=17 (85%)	n=16	n=12 (60%)	n=8 (40%)
D (n=20)		n=6 (30%)	n=6	n=4 (20%)	n=16 (80%)

Wykazano, że ZOMR istotnie statystycznie częściej występowało w podgrupie pacjentów z sepsą meningokokową niż w pozostałych badanych podgrupach (p=0,0089) co obrazuje Rycina 25.



Rycina 25. ZOMR w badanych podgrupach

5.2.8.3. Ocena częstości występowania objawów neurologicznych w zależności od współistnienia ZOMR

Poddano ocenie częstość występowania objawów neurologicznych wśród dzieci, u których rozpoznano ZOMR.

Stwierdzono, że w grupie dzieci z ZOMR senność występowała u 89% chorych (n=24), podczas gdy dzieci bez tego rozpoznania senność dotyczyła 52% badanych (n=30). Różnica ta jest istotna statystycznie (p=0,0009). Dla dzieci leczonych wyłącznie z powodu sepsy senność nie była objawem charakterystycznym, gdyż nie wykazano w tej grupie istotnej różnicy w występowaniu senności. Szczegółowy rozkład danych przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15. Zależność między ZOMR a sennością

ZOMR \ Senność	TAK	NIE
TAK (n=27)	n=24 (89%)	n=3 (11%)
NIE (n=58)	n=30 (52%)	n=28 (48%)
Istotność statystyczna	p=0,0009	

Stwierdzono, że w grupie dzieci z rozpoznaną sepsą, bez udziału ZOMR, rozdrażnienie występowało istotnie statystycznie częściej w porównaniu z grupą ze współistniejącym ZOMR, co przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Zależność między ZOMR a rozdrażnieniem

ZOMR \ Rozdrażnienie	TAK	NIE
TAK (n=27)	n=3 (11%)	n=24 (89%)
NIE (n=58)	n=19 (33%)	n=39 (67%)
Istotność statystyczna	p = 0,0338	

Ponadto wykazano, że występowanie drgawek w grupie dzieci ze współistniejącym ZOMR było istotnie statystycznie częstsze niż w wśród dzieci z samą sepsą. Odsetek występowania drgawek wśród dzieci z posocznicą był stosunkowo niewielki i dotyczył 12% dzieci (n=7). Ustaloną zależność przedstawiono w Tabeli 17.

Tabela 17. Zależność między ZOMR a występowaniem drgawek

ZOMR \ Drgawki	TAK	NIE
TAK (n=27)	n=11 (41%)	n=16 (59%)
NIE (n=58)	n=7 (12%)	n=51 (88%)
Istotność statystyczna	p=0,0025	

Stwierdzono, że ZOMR miało wpływ na występowanie zaburzeń świadomości w 44% (n=12). W sepsie bez współistniejącego ZOMR zaburzenia te obserwowano się rzadziej, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Szczegółowy rozkład danych przedstawiono w Tabeli 18.

Tabela 18. Wpływ ZOMR na występowanie zaburzeń świadomości

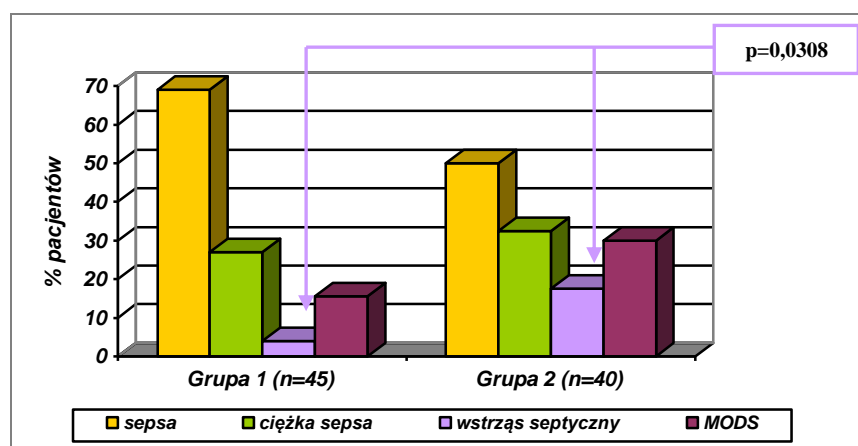
ZOMR \ Zaburzenia świadomości	TAK	NIE
TAK (n=27)	n=12 (44%)	n=15 (56%)
NIE (n=58)	n=13 (22%)	n=45 (78%)
Istotność statystyczna	$\alpha > 0,05$	

5.2.9. Ocena stopnia ciężkości sepsy

W badanym materiale klinicznym dokonano oceny stopnia nasilenia sepsy. Wykazano, że sepsa dotyczyła 60% grupy badanej (n=51), ciężka sepsa 29% (n=25) a wstrząs septyczny 11% (n=9). MODS obserwowano u 22% badanych (n=19).

5.2.9.1. Analiza stopnia nasilenia sepsy u dzieci w badanych grupach

W badanych grupach stwierdzono występowanie sepsy odpowiednio dla grupy 1 i 2 wśród 69% (n=31) i 50% (n=20) chorych. Ciężką sepsę odnotowywano rzadziej – w 12 przypadkach (27%) w grupie 1 i w 13 przypadkach (32,5%) w grupie 2. Wstrząs septyczny obserwowano u 2 dzieci w grupie 1 (4%) i 7 w grupie 2 (17,5%). MODS był obecny u 15,5% (n=7) dzieci z grupy 1 i 30% (n=12) dzieci z grupy 2. Graficzne zobrazowanie danych przedstawia Rycina 26.



Rycina 26. Klasyfikacja ciężkości sepsy w badanych grupach

Wykazano, że wstrząs septyczny występował istotnie częściej wśród dzieci z grupy 2 (p=0,0308).

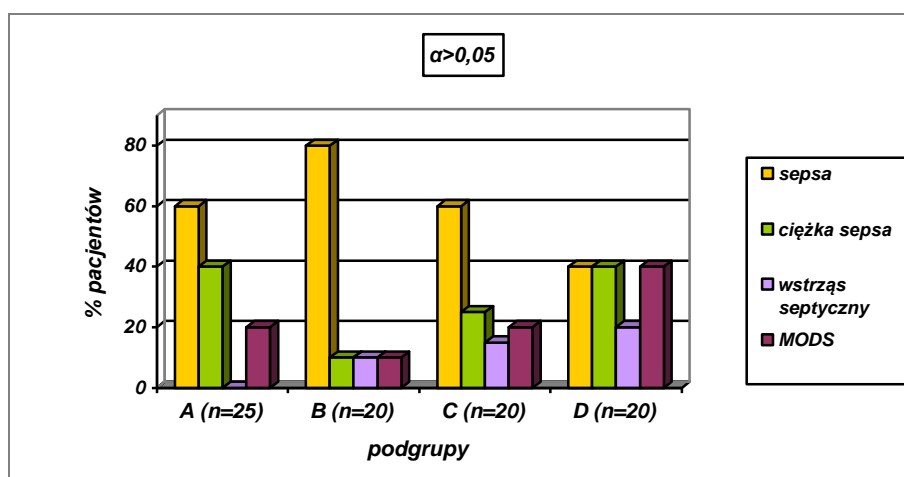
5.2.9.2. Analiza stopnia nasilenia sepsy w badanych podgrupach

Rozkład poszczególnych stopni nasilenia sepsy w podgrupach badanych przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19. Częstość występowania poszczególnych stopni ciężkości sepsy w badanych podgrupach

Nasilenie sepsy Podgrupa	Sepsa	Ciężka sepsa	Wstrząs septyczny	MODS
A (n=25)	n=15 (60%)	n=10 (40%)	n=0 (0%)	n=5 (20%)
B (n=20)	n=16 (80%)	n=2 (10%)	n=2 (10%)	n=2 (10%)
C (n=20)	n=12 (60%)	n=5 (25%)	n=3 (15%)	n=4 (20%)
D (n=20)	n=8 (40%)	n=8 (40%)	n=4 (20%)	n=8 (40%)

Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania poszczególnych stopni nasilenia sepsy w podgrupach badanych. Dane obrazuje Rycina 27.



Rycina 27. Klasyfikacja ciężkości sepsy w badanych podgrupach

5.2.10. Ocena czasu trwania objawów klinicznych sepsy przed rozpoczęciem hospitalizacji

Poddano ocenie czas upływający od chwili wystąpienia objawów klinicznych do momentu rozpoczęcia hospitalizacji i wdrożenia leczenia.

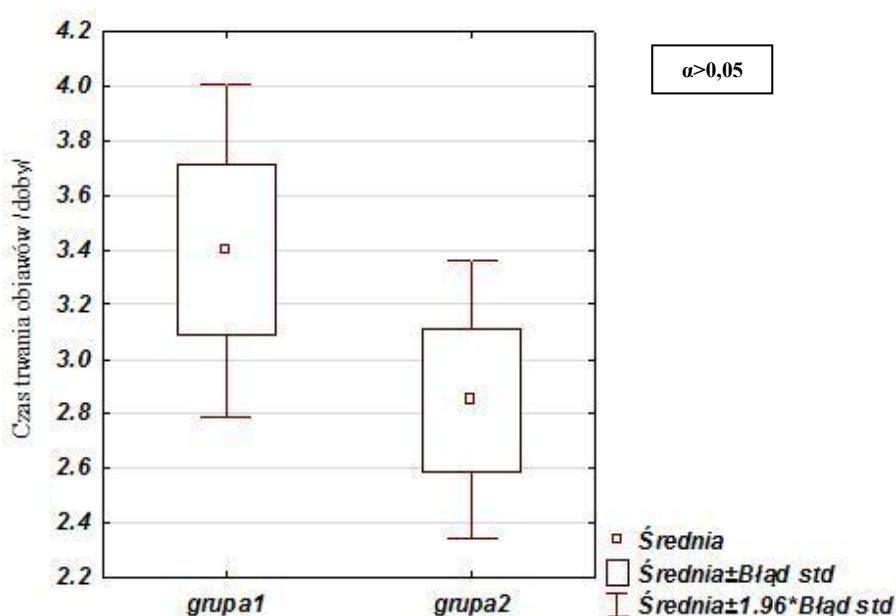
5.2.10.1. Analiza czasu trwania objawów klinicznych sepsy przed rozpoczęciem hospitalizacji u dzieci w badanych grupach

Średni czas trwania objawów klinicznych przed hospitalizacją był porównywalny w badanych grupach. Dane liczbowe przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20. Średni czas rozpoczęcia leczenia pacjentów z badanych grup

Grupa	Czas	Średni czas rozpoczęcia leczenia /doby/	SD
1 (n=45)		3,40	2,08
2 (n=40)		2,85	1,64

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości trwania objawów klinicznych przed hospitalizacją w obrębie grup badanych. Graficzne przedstawienie uzyskanych wyników obrazuje Rycina 28.



Rycina 28. Czas trwania objawów choroby w badanych grupach /w dobach/

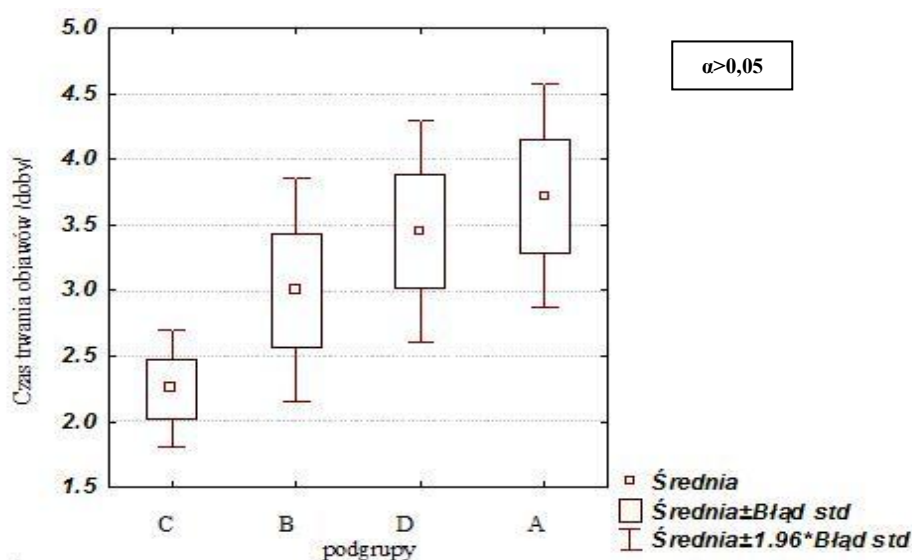
5.2.10.2. Analiza czasu trwania objawów klinicznych sepsy przed rozpoczęciem hospitalizacji u dzieci w badanych podgrupach

Średni czas trwania objawów klinicznych przed hospitalizacją był zbliżony we wszystkich badanych podgrupach. Dokładne dane liczbowe przedstawiono w Tabeli 21.

Tabela 21. Średni czas rozpoczęcia leczenia pacjentów z badanych podgrup

Podgrupa	Czas	Średni czas rozpoczęcia leczenia /doby/	SD
A (n=25)		3,72	2,17
B (n=20)		3,00	1,95
C (n=20)		2,25	1,02
D (n=20)		3,45	1,93

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w czasie trwania objawów klinicznych, ale można zauważyć tendencję do wydłużania się tego czasu kolejno w grupach C, B, D i A co obrazuje Rycina 29.



Rycina 29. Czas trwania objawów choroby w badanych podgrupach /w dobach/

5.3. Analiza wybranych aspektów mikrobiologicznych sepsy w badanej grupie

W badanym materiale klinicznym dokonano analizy wybranych wyników badań mikrobiologicznych, wpływu ambulatoryjnej antybiotykoterapii na ich rezultaty oraz podjęto próbę oceny źródła zakażenia.

5.3.1. Ocena częstości występowania poszczególnych czynników etiologicznych sepsy w badanej grupie

Listę gatunków bakterii będących przyczyną sepsy wśród dzieci z grupy badanej wraz z częstością ich występowania przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Czynniki etiologiczne sepsy wśród pacjentów badanych (n=85)

Patogen	Pacjenci	Liczba pacjentów	% grupy badanej
<i>Staphylococcus aureus</i>		14	16,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		7	8
<i>Staphylococcus caprae</i>		3	3,5
<i>Staphylococcus hominis</i>		1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		10	12
<i>Streptococcus pyogenes</i>		6	7
<i>Streptococcus agalactiae</i>		3	3,5
<i>Streptococcus salivarius</i>		1	1
<i>Neisseria meningitidis</i>		20	23,5
<i>Escherichia coli</i>		8	9
<i>Enterobacter cloacae</i>		4	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		3	3,5
<i>Salmonella enteritidis</i>		3	3,5
<i>Haemophilus influenzae</i>		1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	1

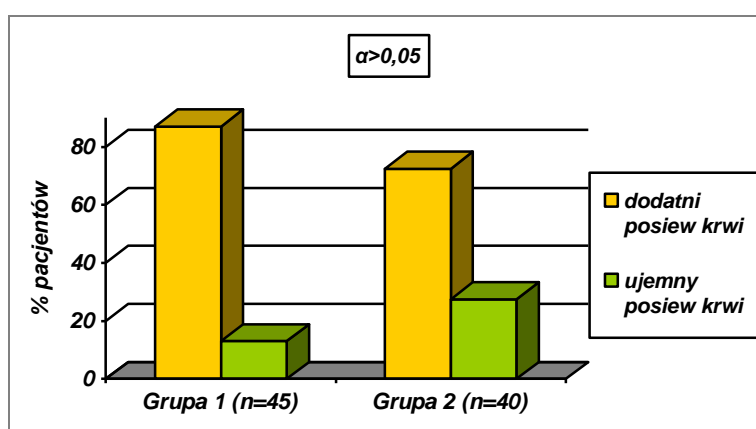
5.3.2. Ocena częstości występowania dodatnich posiewów krwi

Posiewy krwi żyłnej wykonano u wszystkich pacjentów badanych. Dokonano oceny ilościowej wyników posiewów. Wśród dzieci z grup badanych dodatnie wyniki posiewów krwi uzyskano u 68 chorych (80%).

5.3.2.1. Analiza częstości występowania dodatnich posiewów krwi w badanych grupach

W badanych grupach wzrost flory bakteryjnej w posiewach krwi uzyskano u 39 chorych z grupy 1 (87%) i 29 z grupy 2 (72,5%). Wyniki ujemne uzyskano odpowiednio w 13% (n=6) w grupie 1 i 27,5% (n=11) w grupie 2.

Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania dodatnich wyników posiewów krwi w badanych grupach. Graficzne przedstawienie danych obrazuje Rycina 30.



Rycina 30. Wyniki posiewów krwi w badanych grupach

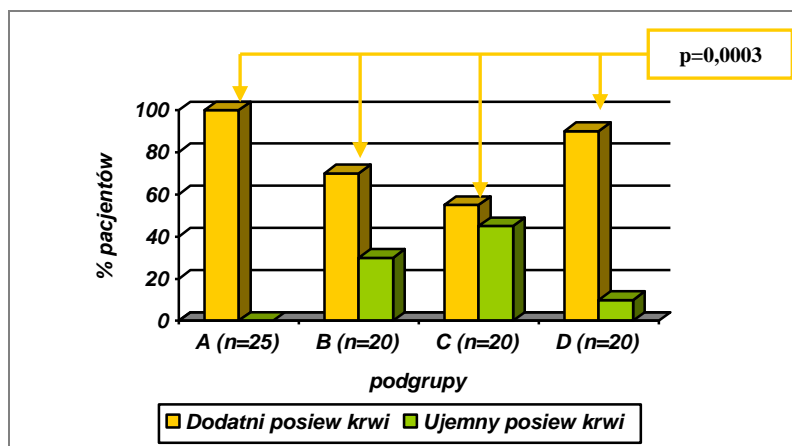
5.3.2.2. Analiza częstości występowania dodatnich posiewów krwi w badanych podgrupach

Ilościowe dane dotyczące częstości występowania dodatnich posiewów krwi w podgrupach badanych przedstawiono w Tabeli 23.

Tabela 23. Częstość występowania dodatnich wyników posiewów krwi w badanych podgrupach

Podgrupa \ Posiew krwi	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	D (n=20)
dodatni	n=25 (100%)	n=14 (70%)	n=11 (55%)	n=18 (90%)
ujemny	n=0 (0%)	n=7 (30%)	n=9 (45%)	n=2 (10%)

Wykazano, że częstość uzyskiwania dodatnich wyników posiewów krwi różni się istotnie w podgrupach badanych ($p=0,0003$). Wyniki posiewów krwi w podgrupach badanych przedstawia Rycina 31.



Rycina 31. Wyniki posiewów krwi w badanych podgrupach

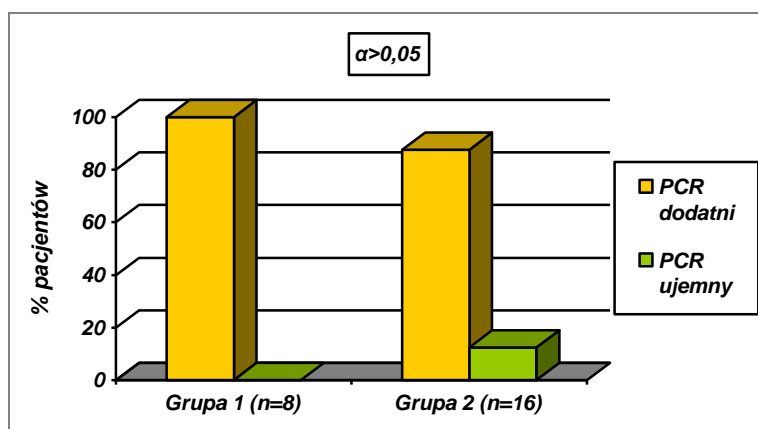
5.3.3. Ocena częstości występowania dodatnich wyników badań molekularnych

U części chorych, w tym u tych, u których konwencjonalne metody diagnostyczne nie przyniosły spodziewanych rezultatów, podjęto próbę ustalenia rodzaju czynników etiologicznych sepsy w oparciu o metody biologii molekularnej. Diagnostykę przeprowadzono u 24 dzieci.

5.3.3.1. Analiza częstości występowania dodatnich wyników badań molekularnych w badanych grupach

Próbki krwi 8 pacjentów w grupie 1 i 16 z grupy 2 zostały poddane diagnostyce w KOROUN. U wszystkich dzieci, u których uzyskano ujemne wyniki tradycyjnych posiewów krwi, metodą PCR ustalono rodzaj czynnika etiologicznego. Odsetek wyników dodatnich w grupie 1 wyniósł 100%, w grupie 2 – 87,5%. U dwojga dzieci uzyskano metodyką molekularną wyniki ujemne, jednakże konwencjonalne posiewy krwi tych pacjentów wskazały na etiologię bakterii Gram – ujemnych.

Nie wykazano istotnej różnicy w częstości uzyskiwania dodatnich wyników badań molekularnych w badanych grupach, co zobrazowano na Rycinie 32.



Rycina 32. Wyniki badań molekularnych w badanych grupach

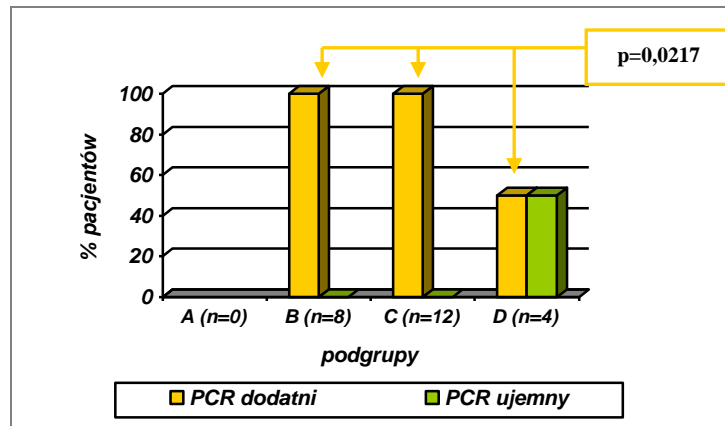
5.3.3.2. Analiza częstości występowania dodatnich wyników badań molekularnych w badanych podgrupach

W podgrupie A badań molekularnych nie wykonywano u żadnego dziecka. Rezultaty badań krwi metodą PCR u pacjentów w podgrupach badanych przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24. Wyniki badań molekularnych wśród pacjentów z badanych podgrup

Podgrupa PCR	A (n=0)	B (n=8)	C (n=12)	D (n=4)
dodatni	nie dotyczy	n=8 (100%)	n=12 (100%)	n=2 (50%)
ujemny	nie dotyczy	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=2 (50%)

W badanym materiale wykazano, że badanie PCR istotnie częściej pozwalało na ustalenie rodzaju patogenu w sepsie o etiologii streptokokowej i meningokokowej niż wywołanej innymi bakteriami Gram – ujemnymi ($p=0,0217$). Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 33.



Rycina 33. Wyniki badań molekularnych w badanych podgrupach

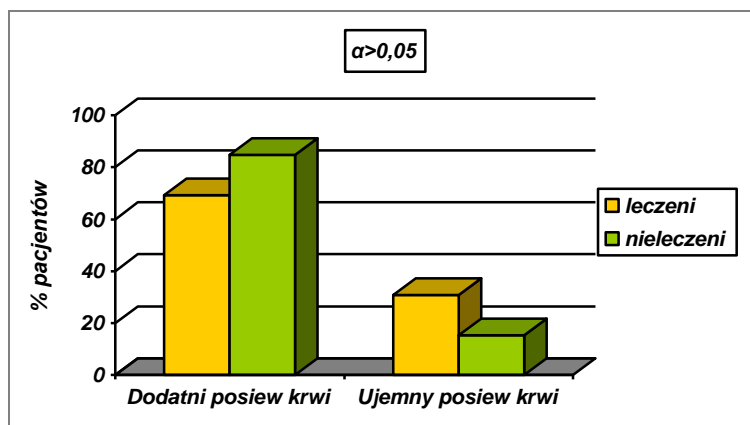
5.3.4. Ocena wpływu antybiotykoterapii ambulatoryjnej na wyniki badań posiewów krwi

Próbę leczenia ambulatoryjnego stwierdzono w wywiadzie u 26 chorych, w każdej z grup u 13 dzieci, w podgrupach A i D u 6, a w podgrupach B i C u 7 pacjentów. Grupę chorych uprzednio nieleczonych utworzyło 59 dzieci. Dokonano oceny wpływu antybiotykoterapii ambulatoryjnej na wyniki posiewów krwi, której wyniki przedstawia Tabela 25.

Tabela 25. Wpływ antybiotykoterapii ambulatoryjnej na wyniki badań posiewów krwi

Antybiotykoterapia \ Posiew krwi	DODATNI	UJEMNY
TAK	n=18 (69%)	n=8 (31%)
NIE	n=50 (85%)	n=9 (15%)

Na podstawie dostępnych danych stwierdzono, że ambulatoryjna antybiotykoterapia nie ma wpływu na wynik posiewu krwi, co prowadzi do uzyskania wysokiego odsetka wyników dodatnich, aczkolwiek nie są to dane istotne statystycznie. Uzyskane zależności obrazuje Rycina 34.



Rycina 34. Wpływ antybiotykoterapii ambulatoryjnej na wyniki badań posiewów krwi (n=85)

5.3.5. Ocena potencjalnych źródeł zakażenia

W oparciu o wyniki badania przedmiotowego, badań mikrobiologicznych i dodatkowych podjęto próbę ustalenia punktu wyjścia uogólnionego zakażenia. Wzięto pod uwagę udział infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych, zapalenia ucha środkowego, układu moczowego, przewodu pokarmowego i skóry, a także pokarmu kobiecego. Sumaryczne wyniki przedstawiono w Tabeli 26.

Tabela 26. Ocena częstości występowania potencjalnych wrót zakażenia w grupach i badanych podgrupach

Źródło Grupy i podgrupy	Źródło nieustalone	Zakażenia dróg oddechowych	Zapalenie ucha środkowego	ZUM	Zapalenia narządów jamy brzusznej	Zakażenia skóry	Zakażenia pokarmu kobiecego
Grupa 1	n=17	n=8	n=4	n=1	n=2	n=10	n=3
Podgrupa A	n=14	n=2	n=0	n=0	n=0	n=7	n=2
Podgrupa B	n=3	n=6	n=4	n=1	n=2	n=3	n=1
Grupa 2	n=23	n=1	n=1	n=4	n=7	n=4	n=0
Podgrupa C	n=20	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0
Podgrupa D	n=3	n=1	n=1	n=4	n=7	n=4	n=0
SUMA (% ogółu)	n=40 47%	n=9 11%	n=5 6%	n=5 6%	n=9 11%	n=14 16%	n=3 3%

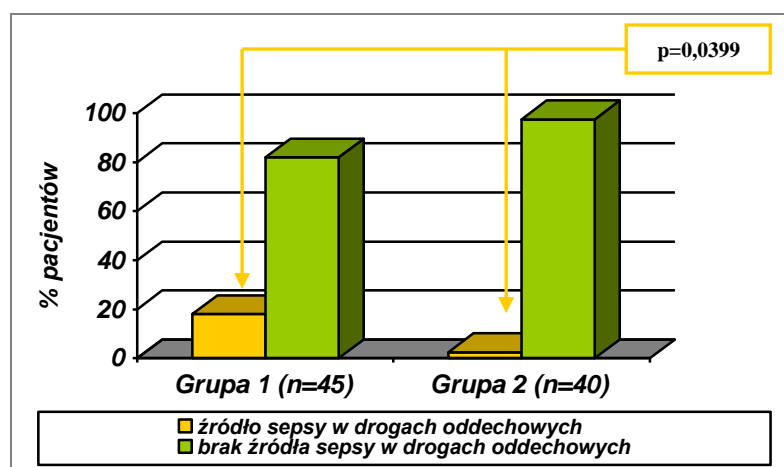
5.3.5.1. Ocena częstości występowania zakażeń dróg oddechowych jako potencjalnego źródła sepsy

Zakażenia dróg oddechowych stanowiące wrota uogólnionego zakażenia rozpoznano u 9 chorych (11%). Infekcje były wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* oraz *Klebsiella pneumoniae*.

5.3.5.1.1. Analiza częstości występowania zakażeń dróg oddechowych jako potencjalnego źródła sepsy w badanych grupach

Ustalono, że częstość zakażeń dróg oddechowych, torujących drogę infekcjom inwazyjnym, była większa w grupie 1 (n=8; 18%), niż 2 (n=1; 2,5%).

Wykazano, że zakażenia dróg oddechowych były w grupie 1 istotnie częstszym źródłem sepsy niż w grupie 2 (p=0,0399), co graficznie obrazuje Rycina 35.



Rycina 35. Zakażenia dróg oddechowych jako źródło sepsy w badanych grupach

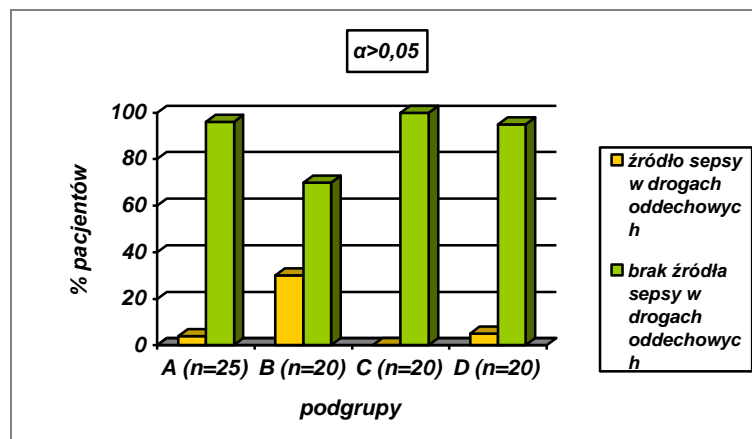
5.3.5.1.2. Analiza częstości występowania zakażeń dróg oddechowych jako potencjalnego źródła sepsy w badanych podgrupach

Częstość występowania zakażeń dróg oddechowych będących źródłem uogólnionego zakażenia w podgrupach badanych przedstawiono w Tabeli 27.

Tabela 27. Częstość występowania zakażeń dróg oddechowych jako źródła sepsy w badanych podgrupach

Podgrupa Infekcja dróg oddechowych	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	D (n=20)
TAK	n=2 (4%)	n=6 (30%)	n=0 (0%)	n=1 (5%)
NIE	n=23 (96%)	n=14 (70%)	n=20 (100%)	n=19 (95%)

Mimo liczebnej przewagi podgrupy B w częstości występowania sepsy w przebiegu zakażeń górnych dróg oddechowych nie wykazano statystycznej istotności tych różnic, co obrazuje Rycina 36.



Rycina 36. Zakażenia dróg oddechowych jako źródło sepsy w badanych podgrupach

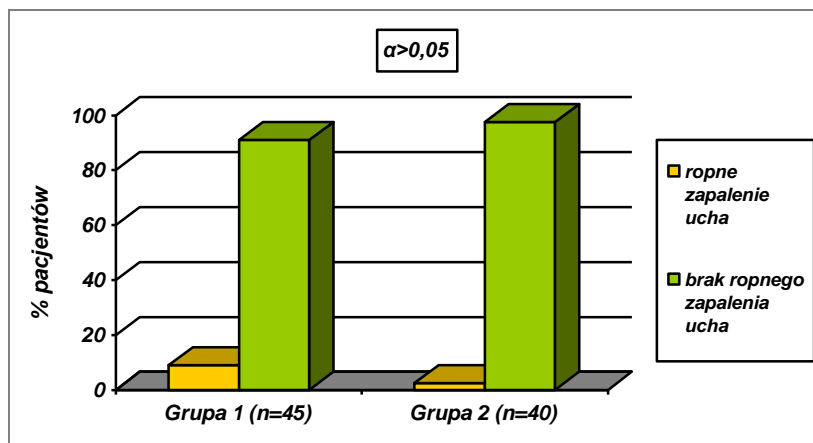
5.3.5.2. Ocena częstości występowania zapalenia ucha środkowego jako potencjalnego źródła sepsy

Ropne zapalenie ucha środkowego rozpoznano u 5 dzieci, co stanowiło 6% pacjentów włączonych do badania. W paracentezie uzyskano materiał do badań mikrobiologicznych.

5.3.5.2.1. Analiza częstości występowania zapalenia ucha środkowego jako potencjalnego źródła sepsy w badanych grupach

W grupie 1 ropne zapalenie ucha środkowego rozpoznano w 4 przypadkach (9%), w grupie 2 w 1 przypadku (2,5%). Na podstawie analizy mikrobiologicznej wśród czynników etiologicznych wyodrębniono *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* i *Haemophilus influenzae*.

Nie wykazano jednak istotnych różnic w częstości występowania zapalenia ucha środkowego wśród dzieci z poszczególnych grup badanych, co graficznie obrazuje Rycina 37.



Rycina 37. Ropne zapalenie ucha środkowego jako źródło sepsy w badanych grupach

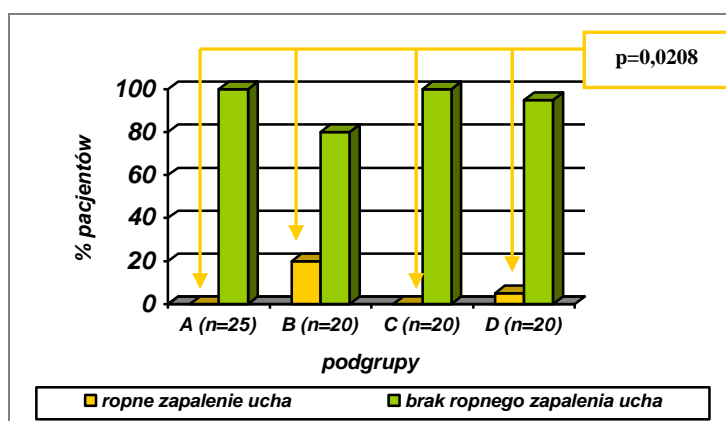
5.3.5.2.2. Analiza częstości występowania zapalenia ucha środkowego jako potencjalnego źródła sepsy w badanych podgrupach

Występowanie ropnego zapalenia ucha stwierdzono jedynie wśród dzieci z podgrup B i D. Wzajemne zależności obrazuje Tabela 28.

Tabela 28. Częstość występowania ropnego zapalenia ucha jako źródła sepsy w badanych podgrupach

Podgrupa Zapalenie ucha środkowego	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	D (n=20)
TAK	n=0 (0%)	n=4 (20%)	n=0 (0%)	n=1 (5%)
NIE	n=25 (100%)	n=16 (80%)	n=20 (100%)	n=19 (95%)

Wykazano, że zapalenie ucha środkowego było źródłem sepsy istotnie częściej u dzieci z podgrupy B istotnie częściej niż w pozostałych podgrupach ($p=0,0208$), co obrazuje Rycina 38.



Rycina 38. Ropne zapalenie ucha środkowego jako źródło sepsy w badanych grupach

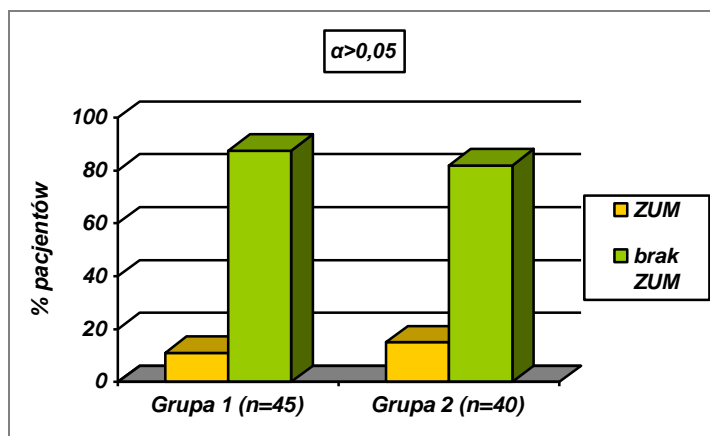
5.3.5.3. Ocena częstości występowania ZUM jako potencjalnego źródła sepsy

ZUM rozpoznano u 11 dzieci, jednakże jedynie u 5 uznano tą infekcję za punkt wyjścia sepsy, co stanowi 6% ogółu badanych. Poddano ocenie występowanie ZUM i jego związek w występowaniem wad układu moczowego.

5.3.5.3.1. Ocena częstości występowania ZUM w sepsie

ZUM rozpoznano u 5 (11%) i 6 (15%) pacjentów, odpowiednio z grupy 1 i 2.

Nie wykazano jednak istotnie częstszego występowania ZUM w którejkolwiek z grup badanych. Graficzne przedstawienie danych obrazuje Rycina 39.



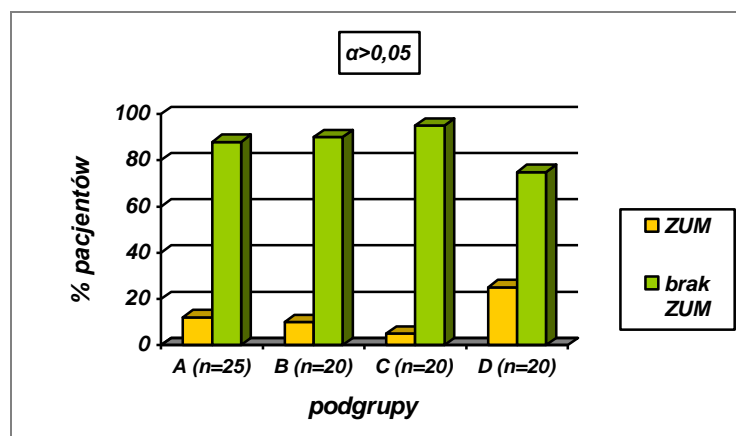
Rycina 39. ZUM w badanych grupach

W analizie występowania ZUM w podgrupach badanych uwagę zwracała liczebna przewaga podgrupy D. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania ZUM zebrano w Tabeli 29.

Tabela 29. Częstość występowania ZUM w badanych podgrupach

ZUM \ Podgrupa	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	D (n=20)
TAK	n=3 (12%)	n=2 (10%)	n=1 (5%)	n=5 (25%)
NIE	n=22 (88%)	n=18 (90%)	n=19 (95%)	n=15 (77%)

Nie ustalono również tutaj istotności statystycznej między podgrupami badanymi. Dane przedstawiono na Rycinie 40.



Rycina 40. ZUM w badanych podgrupach

5.3.5.3.2. Ocena korelacji między ZUM a występowaniem wad układu moczowego u dzieci

Poddano ocenie zależność między rozpoznaniem ZUM jako przyczyny sepsy a występowaniem wady nerek u badanych dzieci.

Wykazano, że u dzieci z wadą układu moczowego ZUM będące przyczyną sepsy występowało istotnie częściej niż w grupie dzieci bez wady ($p=0,0282$). Szczegółowy rozkład danych przedstawiono w Tabeli 30.

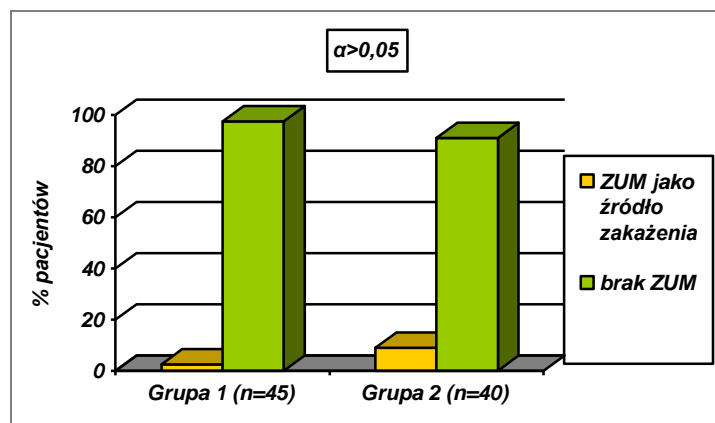
Tabela 30. Zależność między ZUM a występowaniem wad układu moczowego

ZUM jako źródło sepsy \ Wada układu moczowego	TAK (n=5)	NIE (n=80)
TAK	n=4 (80%)	n=3 (4%)
NIE	n=1 (20%)	n=77 (96%)

5.3.5.3.3. Analiza częstości występowania ZUM jako potencjalnego źródła sepsy w badanych grupach

Na podstawie analizy zgromadzonego materiału ustalono, że ZUM występowało częściej w grupie pacjentów z sepsą wywołaną bakteriami Gram – ujemnymi a odsetek ten wyniósł 9% (n=4), przy 2,5% rozpoznań w grupie 1 (n=1). Wśród czynników etiologicznych ZUM wyodrębniono: w pojedynczych przypadkach *Enterococcus faecalis* i *Pseudomonas aeruginosa* oraz w dwóch przypadkach *Escherichia coli*.

Nie wykazano istotnej różnicy w występowaniu ZUM będących źródłem sepsy między grupami badanymi, co obrazuje Rycina 41.



Rycina 41. ZUM jako źródło sepsy w badanych grupach

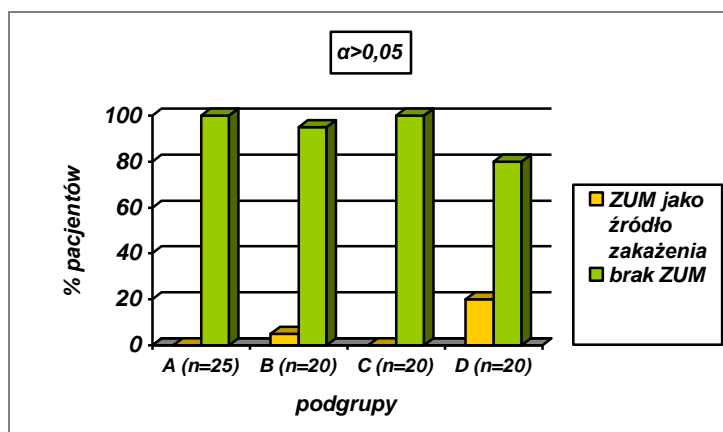
5.3.5.3.4. Analiza częstości występowania ZUM jako potencjalnego źródła sepsy w badanych podgrupach

Stwierdzono, że ZUM jako źródło zakażenia uogólnionego występowało najczęściej w grupie D. Szczegółowe różnice między podgrupami zawarto w Tabeli 31.

Tabela 31. Częstość występowania ZUM jako źródła sepsy w badanych podgrupach

Podgrupa ZUM jako źródło sepsy	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	D (n=20)
TAK	n=0 (0%)	n=1 (5%)	n=0 (0%)	n=4 (20%)
NIE	n=25 (100%)	n=19 (95%)	n=20 (100%)	n=16 (80%)

Nie wykazano jednak istotnych różnic w występowaniu ZUM jako punktu wyjścia sepsy w podgrupach badanych. Uzyskane wyniki przedstawiono na Rycinie 42.



Rycina 42. ZUM jako źródło sepsy w badanych podgrupach

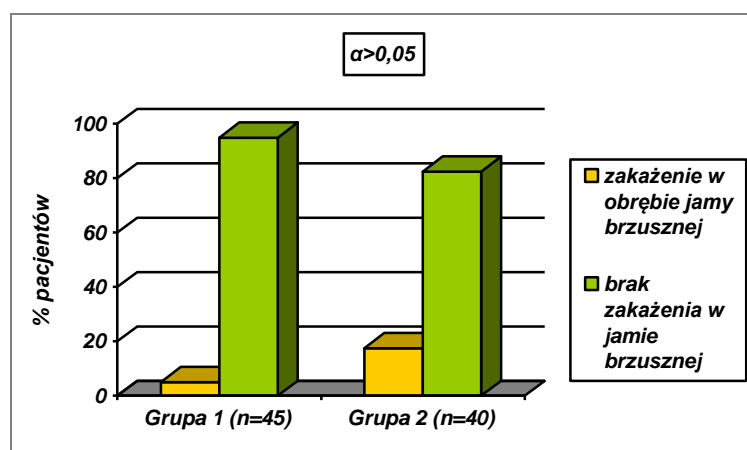
5.3.5.4. Ocena częstości występowania zakażeń w obrębie jamy brzusznej jako potencjalnego źródła sepsy

Za punkt wyjścia sepsy u 9 dzieci uznano zakażenia zlokalizowane w jamie brzusznej, co stanowiło 11% populacji badanej. Odnotowano występowanie bakteryjnych zapaleń jelit, zapaleń pęcherzyka żółciowego, ograniczonego zapalenia otrzewnej oraz ropnia międzypętlowego.

5.3.5.4.1. Analiza częstości występowania zakażeń w obrębie jamy brzusznej jako potencjalnego źródła sepsy w badanych grupach

Częstość występowania źródeł zakażenia w obrębie jamy brzusznej oceniono w grupie 1 na 5% (n=2) a w grupie 2 na 17,5 % (n=7).

Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania wrót uogólnionego zakażenia w jamie brzusznej wśród dzieci z grup badanych, co zobrazowano na Rycinie 43.



Rycina 43. Zakażenia w obrębie jamy brzusznej jako źródło sepsy w badanych grupach

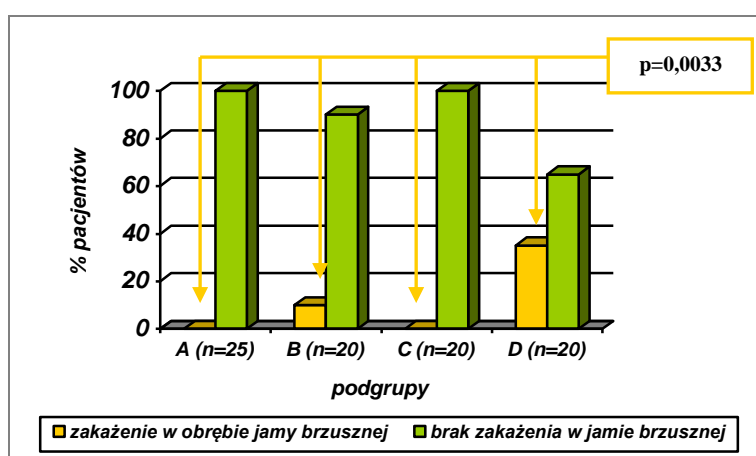
5.3.5.4.2. Analiza częstości występowania zakażeń w obrębie jamy brzusznej jako potencjalnego źródła sepsy w badanych podgrupach

Przeprowadzono analizę występowania zakażeń zlokalizowanych w jamie brzusznej jako źródła sepsy w poszczególnych podgrupach, co zobrazowano w Tabeli 32.

Tabela 32. Częstość występowania zakażeń w obrębie jamy brzusznej jako źródła sepsy w badanych podgrupach

Podgrupa Zakażenie jamy brzusznej	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	D (n=20)
TAK	n=0 (0%)	n=2 (10%)	n=0 (0%)	n=7 (35%)
NIE	n=25 (100%)	n=18 (90%)	n=20 (100%)	n=14 (65%)

Wykazano, że infekcje śródbrzusne istotnie częściej były wrotami zakażenia u dzieci z podgrupy D ($p=0,0033$). Rezultaty obrazuje Rycina 44.



Rycina 44. Zakażenia w obrębie jamy brzusznej jako źródło sepsy w badanych grupach

5.3.5.5. Ocena częstości występowania zakażeń skóry jako potencjalnego źródła sepsy

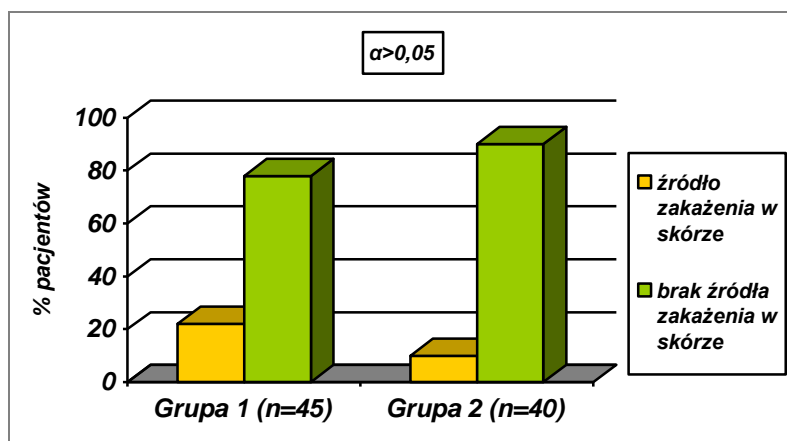
Wzrost zgodnej flory patogennej z krwi i potencjalnie zakażonych zmian skórnych uzyskano u 14 pacjentów, co stanowiło 16% pacjentów grupy badanej.

5.3.5.5.1. Analiza częstości występowania zakażeń skóry jako potencjalnego źródła sepsy w badanych grupach

Podjęzrenie sepsy ze źródłem zakażenia w obrębie skóry ustalono u 10 chorych z grupy 1 (22%) i 4 z grupy 2 (10%). Patogenną florę stanowiły tutaj: w pojedynczych przypadkach – *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus hominis*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Klebsiella sp., w dwóch przypadkach *Escherichia coli*, w trzech przypadkach *Streptococcus pyogenes*, w pięciu *Staphylococcus aureus*.

Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania skórno-źródła sepsy w badanych grupach, co obrazuje Rycina 45.



Rycina 45. Zakażenia w obrębie skóry jako źródło sepsy w badanych grupach

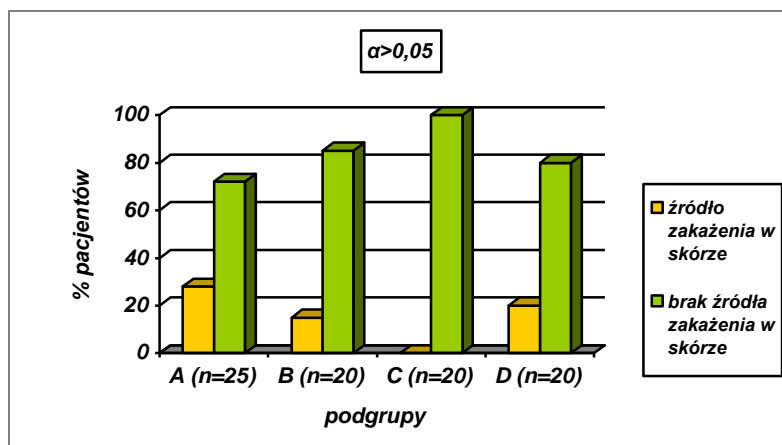
5.3.5.5.2. Analiza częstości występowania zakażeń skóry jako potencjalnego źródła sepsy w badanych podgrupach

Częstość występowania sepsy mającej źródło w zakażonej skórze w podgrupach badanych przedstawiono w Tabeli 33.

Tabela 33. Częstość występowania zakażeń skóry jako źródła sepsy w badanych podgrupach

Podgrupa	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	D (n=20)
Zakażenie skóry				
TAK	n=7 (28%)	n=3 (15%)	n=0 (0%)	n=4 (20%)
NIE	n=18 (72%)	n=17 (85%)	n=20 (100%)	n=16 (80%)

Mimo liczebnej przewagi podgrupy A w częstości występowania sepsy mającej źródło w skórze nie wykazano statystycznej istotności tych różnic. Uzyskane wyniki obrazuje Rycina 46.



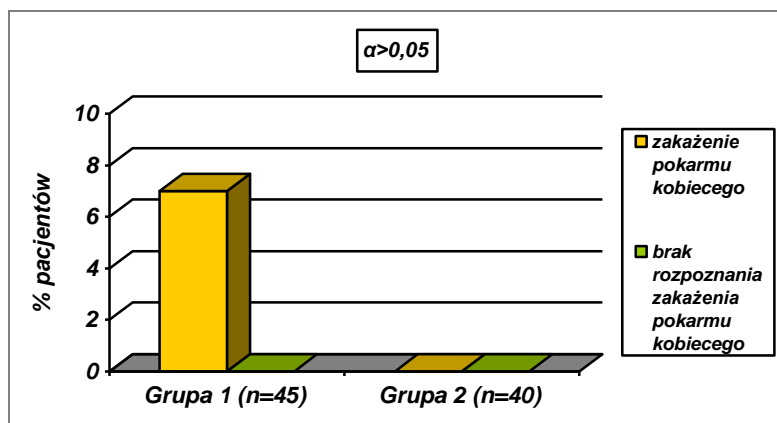
Rycina 46. Zakażenia w obrębie skóry jako źródło sepsy w badanych podgrupach

5.3.5.6. Ocena częstości występowania zakażeń pokarmu kobiecego jako potencjalnego źródła sepsy

W uzasadnionych klinicznie przypadkach przy poszukiwaniu źródła infekcji brano pod uwagę możliwość zakażenia odmatczynego, drogą pokarmu kobiecego. U 3 z 5 chorych uzyskano zgodność flory wyhodowanej z mleka z czynnikiem etiologicznym sepsy u dziecka, co stanowi 3,5% przypadków wśród dzieci objętych badaniem.

5.3.5.6.1. Analiza częstości występowania zakażeń pokarmu kobiecego jako potencjalnego źródła sepsy w badanych grupach

Wszystkie 3 potwierdzone przypadki zakażenia odmatczynego stanowiły dzieci z grupy 1 (7%). W posiewach mleka kobiecego uzyskano wzrost *Streptococcus agalactiae* i w dwóch przypadkach *Staphylococcus aureus*. Graficzne przedstawienie uzyskanych wyników przedstawia Rycina 47.



Rycina 47. Zakażenia pokarmu kobiecego jako źródło sepsy w badanych grupach

Nie wykazano istotnych różnic statystycznych w częstości występowania zakażeń pokarmu kobiecego jako źródła sepsy w badanych grupach.

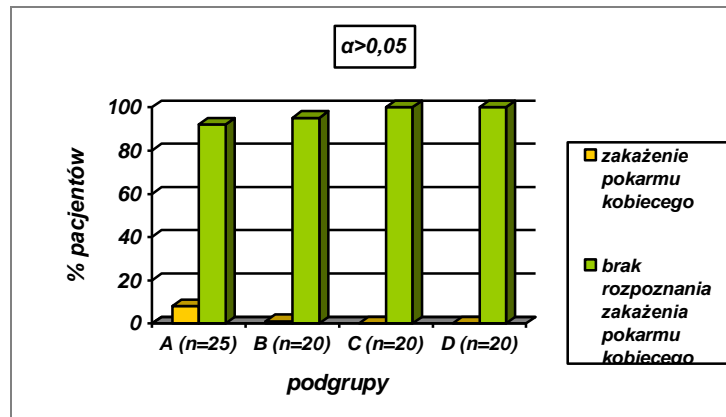
5.3.5.6.2. Analiza częstości występowania zakażeń pokarmu kobiecego jako potencjalnego źródła sepsy w badanych podgrupach

Częstość występowania zakażeń pokarmu kobiecego w podgrupach badanych przedstawiono w Tabeli 34.

Tabela 34. Częstość występowania zakażeń pokarmu kobiecego jako źródła sepsy w badanych podgrupach

Podgrupa	A (n=25)	B (n=20)	C (n=20)	D (n=20)
Zakażenie pokarmu kobiecego				
TAK	n=2 (8%)	n=1 (5%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
NIE	n=23 (92%)	n=19 (95%)	n=20 (100%)	n=20 (100%)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu zakażeń pokarmu kobiecego między podgrupami badanymi. Uzyskane wyniki przedstawiono na Rycinie 48.



Rycina 48. Zakażenia pokarmu kobiecego jako źródło sepsy w badanych grupach

5.4. Analiza wybranych aspektów laboratoryjnych w sepsie w grupie badanej

Dokonano różnicowania między grupami i podgrupami o różnej etiologii sepsy w zakresie wybranych parametrów laboratoryjnych. Wzięto pod uwagę nasilenie zapalnych wykładników zakażenia i ich zmienność w czasie, obecność laboratoryjnych wykładników uszkodzenia narządów oraz występowanie zaburzeń koagulologicznych.

5.4.1. Ocena laboratoryjnych markerów stanu zapalnego

Wśród chorych z sepsą porównano wartości średnie i zmienność w czasie parametrów stanu zapalnego. Brano pod uwagę wartość leukocytozy, PCT i CRP uzyskane w 5 pierwszych dobach hospitalizacji a następnie, w miarę możliwości, w 7, 10, 14 i 21 dobie.

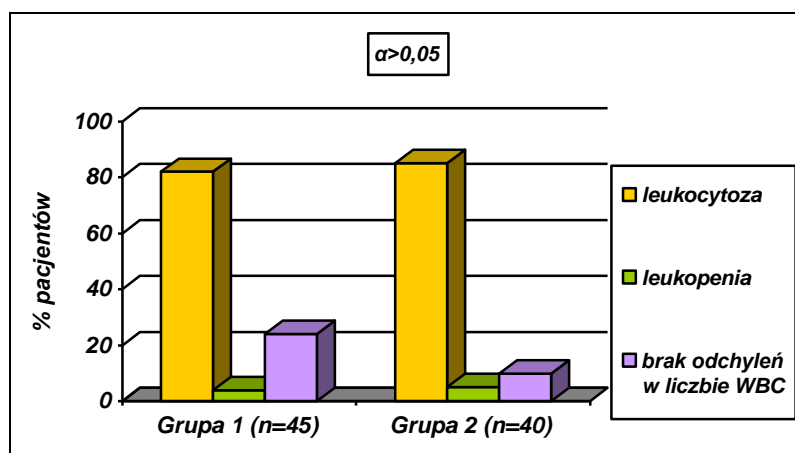
5.4.1.1. Leukocytoza – ocena wartości średnich i zmienności w czasie

Nieprawidłowe wartości całkowitej liczby leukocytów w chwili przyjęcia do szpitala odnotowano u 75 (88%) badanych.

5.4.1.1.1. Leukocytoza – ocena wartości średnich i zmienności w czasie badanych grupach

W chwili przyjęcia do szpitala odchylenia w całkowitej liczbie leukocytów prezentowało 87% dzieci z grupy 1 (n=39) i 90% z grupy 2 (n=36). Szczegółowy rozkład procentowy badanego parametru przedstawiono na Rycinie 49.

Nie wykazano istotnej różnicy między podgrupami w zakresie występowania leukocytozy, leukopenii i prawidłowych wartości WBC.



Rycina 49. Odchylenia w liczbie WBC w pierwszej dobie hospitalizacji w badanych grupach

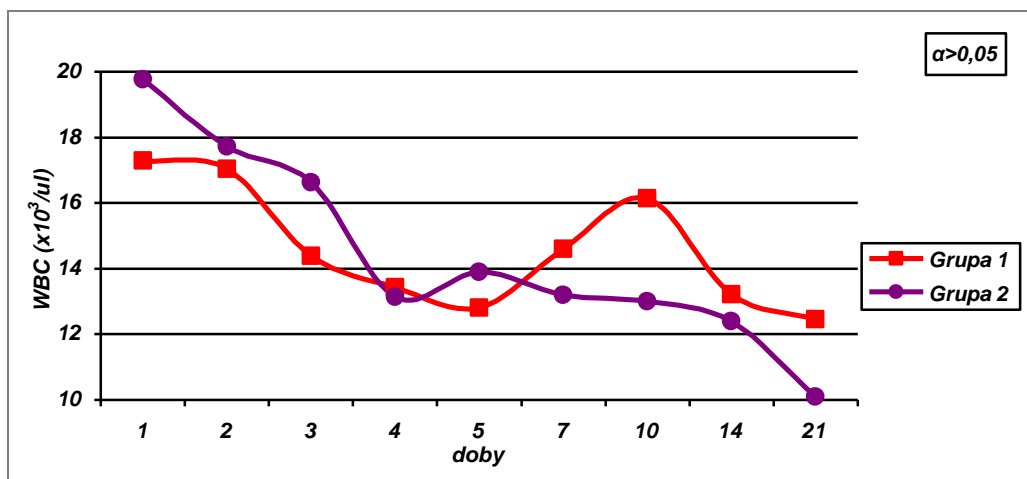
W Tabeli 35 przedstawiono średnie wartości leukocytozy w poszczególnych dniach badania z uwzględnieniem podziału na grupy etiologiczne.

Na podstawie analizy nie wykazano istotnej różnicy w średnich wartościach leukocytozy między grupami badanymi.

Tabela 35. Średnie wartości leukocytozy w kolejnych dobach badania w badanych grupach

Czas WBC (x10 ³ /μl)	Doba 1	Doba 2	Doba 3	Doba 4	Doba 5	Doba 7	Doba 10	Doba 14	Doba 21
Grupa 1									
Średnia	17,30	17,04	14,38	13,44	12,80	14,60	16,14	13,22	12,45
SD	9,98	12,76	8,25	7,74	6,39	7,22	9,34	8,09	5,94
Grupa 2									
Średnia	19,76	17,71	16,62	13,14	13,89	13,20	13,01	12,40	10,10
SD	14,25	12,44	9,47	8,69	8,01	6,29	5,80	5,96	3,55
Istotność statyst.	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$

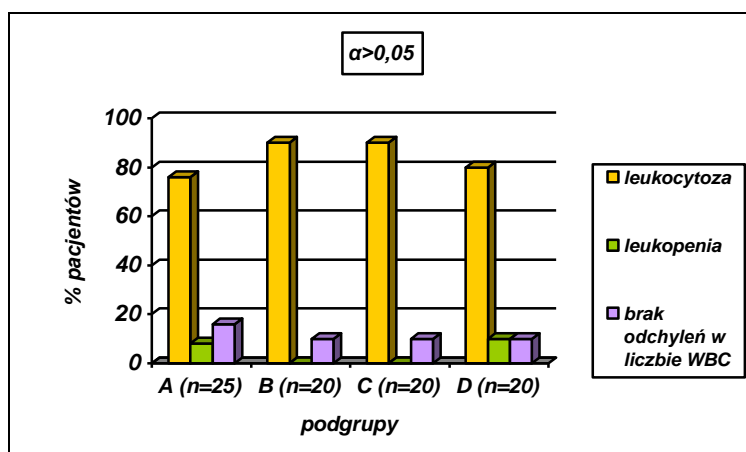
Nie wykazano również istotności statystycznej w zakresie różnic w zmienności czasowej badanego parametru w badanych grupach, co obrazuje Rycina 50.



Rycina 50. Zmienność średnich wartości leukocytozy w czasie w badanych grupach

5.4.1.1.2. Leukocytoza – ocena wartości średnich i zmienności w czasie w badanych podgrupach

Odchylenia w całkowitej liczbie leukocytów w momencie przyjęcia do szpitala stwierdzono u 84% dzieci z podgrupy A (n=21), oraz 90% z podgrupy B, C i D (n=18). Rozdział procentowy na leukopenię, leukocytozę i prawidłową liczbę WBC przedstawiono na Rycinie 51.



Rycina 51. Odchylenia w liczbie WBC w pierwszej dobie hospitalizacji w badanych podgrupach

Nie udowodniono istnienia istotnych różnic między badanymi podgrupami w zakresie badanego parametru.

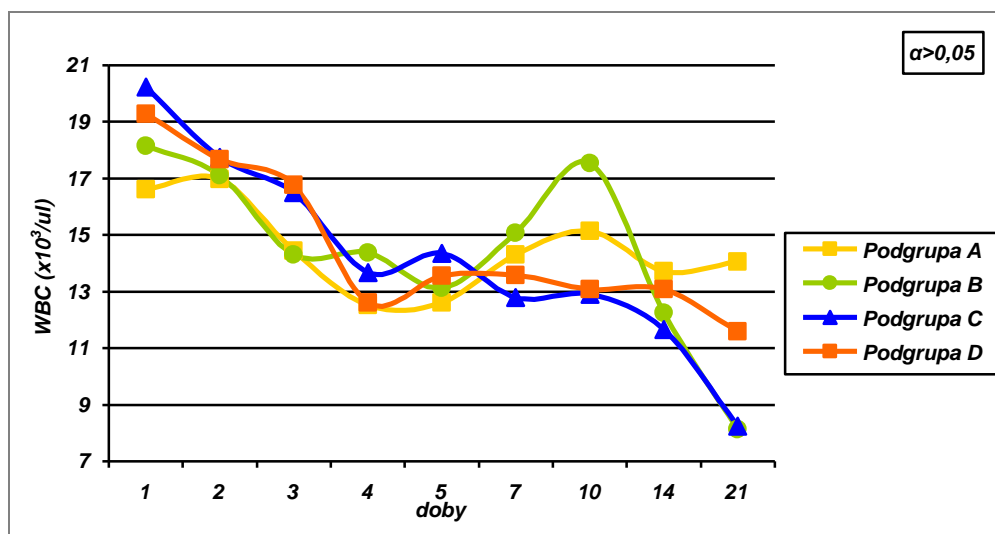
Rozkład średnich wartości leukocytozy w poszczególnych podgrupach badanych przedstawia Tabela 36.

Nie wykazano istotnych różnic między podgrupami w zakresie nasilenia leukocytozy w kolejnych pomiarach.

Tabela 36. Średnie wartości WBC w kolejnych dobach badania w badanych podgrupach

Czas WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Doba 1	Doba 2	Doba 3	Doba 4	Doba 5	Doba 7	Doba 10	Doba 14	Doba 21
Podgrupa A									
Średnia	16,61	16,98	14,44	12,52	12,60	14,31	15,14	13,71	14,06
SD	10,43	15,45	9,31	7,88	6,58	6,33	9,31	9,66	5,98
Podgrupa B									
Średnia	18,15	17,11	14,31	14,37	13,13	15,07	17,54	12,25	8,13
SD	9,59	9,37	6,79	7,75	6,41	8,69	9,62	3,57	3,63
Podgrupa C									
Średnia	20,23	17,74	16,49	13,68	14,34	12,78	12,90	11,65	8,25
SD	9,49	10,47	7,95	5,37	7,04	4,48	2,48	3,51	2,92
Podgrupa D									
Średnia	19,29	17,68	16,76	12,61	13,55	13,59	13,09	13,08	11,95
SD	18,06	14,43	11,05	11,23	8,87	7,75	7,44	7,66	3,31
Istotność statyst.	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$

Nie udowodniono również istnienia różnic we fluktuacjach leukocytozy w czasie między podgrupami badanymi. Uzyskane rezultaty obrazuje Rycina 52.



Rycina 52. Zmienność średnich wartości leukocytozy w czasie w badanych podgrupach

5.4.1.2. PCT – ocena przedziałów stężeń

Oznaczeń PCT dokonano u 48 pacjentów, u wszystkich w toku badania uzyskując wartości przekraczające normy referencyjne. Ze względu na wymogi laboratoryjne i półilościową metodę oznaczeń wyniki badań zebrano w przedziały stężeń PCT.

5.4.1.2.1. PCT – ocena przedziałów stężeń w badanych grupach

W Tabeli 37 przedstawiono liczebność i wartość odsetkową chorych w czterech możliwych kategoriach stężeń PCT w poszczególnych grupach i dniach badania.

Wykazano, że w pierwszych dwóch dobach hospitalizacji pacjenci z grupy 2 prezentowali wartości PCT mieszczące się w wysokich przedziałach stężeń badanego parametru, co w porównaniu z pacjentami z grupy 1 stanowiło istotną różnicę ($p=0,0001$; $p=0,0086$).

Tabela 37. Przedziały stężeń PCT w kolejnych dobach badania w badanych grupach

PCT \ Czas	Doba 1	Doba 2	Doba 3	Doba 4	Doba 5	Doba 7
GRUPA 1						
≥ 10 ng/ml	n=6 (23%)	n=5 (31%)	n=5 (36%)	n=3 (27%)	n=1 (17%)	n=1 (17%)
2 – 10 ng/ml	n=9 (35%)	n=2 (13%)	n=1 (7%)	n=2 (18%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
0,5 – 2 ng/ml	n=5 (19%)	n=4 (25%)	n=5 (36%)	n=2 (18%)	n=3 (50%)	n=1 (17%)
< 0,5 ng/ml	n=6 (23%)	n=5 (31%)	n=3 (21%)	n=4 (36%)	n=2 (33%)	n=4 (66%)
GRUPA 2						
≥ 10 ng/ml	n=18 (82%)	n=9 (69%)	n=7 (50%)	n=4 (40%)	n=0 (0%)	n=1 (17%)
2 – 10 ng/ml	n=4 (18%)	n=4 (31%)	n=4 (29%)	n=2 (20%)	n=3 (30%)	n=1 (17%)
0,5 – 2 ng/ml	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=3 (21%)	n=2 (20%)	n=5 (50%)	n=1 (17%)
< 0,5 ng/ml	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=2 (20%)	n=2 (20%)	n=3 (49%)
Istotność statystyczna	p=0,0001	p=0,0086	$\alpha>0,05$	$\alpha>0,05$	$\alpha>0,05$	$\alpha>0,05$

5.4.1.2.2. PCT – ocena przedziałów stężeń w badanych podgrupach

Liczebność oznaczeń PCT w odpowiednich przedziałach stężeń dla dzieci z podgrup badanych przedstawiono w Tabeli 38.

Jedynie w pierwszej dobie badania wykazano, że u dzieci z podgrupy D PCT w przedziale ≥ 10 ng/ml występowała istotnie częściej.

Tabela 38. Przedziały stężeń PCT w kolejnych dobach badania w badanych podgrupach

Czas PCT	Doba 1	Doba 2	Doba 3	Doba 4	Doba 5	Doba 7
PODGRUPA A						
≥ 10 ng/ml	n=3 (21%)	n=3 (27%)	n=2 (20%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
2 – 10 ng/ml	n=2 (14%)	n=1 (9%)	n=1 (10%)	n=2 (25%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
0,5 – 2 ng/ml	n=4 (29%)	n=4 (37%)	n=5 (50%)	n=2 (25%)	n=2 (50%)	n=0 (0%)
< 0,5 ng/ml	n=5 (36%)	n=3 (27%)	n=2 (20%)	n=4 (50%)	n=2 (50%)	n=3 (100%)
PODGRUPA B						
≥ 10 ng/ml	n=3 (25%)	n=2 (40%)	n=3 (75%)	n=3 (100%)	n=1 (50%)	n=1 (20%)
2 – 10 ng/ml	n=7 (59%)	n=1 (20%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
0,5 – 2 ng/ml	n=1 (8%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=1 (50%)	n=1 (20%)
< 0,5 ng/ml	n=1 (8%)	n=2 (40%)	n=1 (25%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=1 (60%)
PODGRUPA C						
≥ 10 ng/ml	n=8 (73%)	n=2 (67%)	n=3 (75%)	n=1 (33,3%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
2 – 10 ng/ml	n=3 (27%)	n=1 (33%)	n=1 (25%)	n=1 (33,3%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)
0,5 – 2 ng/ml	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=1 (33,3%)	n=4 (100%)	n=0 (0%)
< 0,5 ng/ml	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=2 (100%)
PODGRUPA D						
≥ 10 ng/ml	n=10 (91%)	n=7 (70%)	n=4 (45%)	n=3 (33,3%)	n=0 (0%)	n=1 (20%)
2 – 10 ng/ml	n=1 (9%)	n=3 (30%)	n=3 (33%)	n=1 (11,1%)	n=3 (43%)	n=1 (20%)
0,5 – 2 ng/ml	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=3 (22%)	n=1 (33,3%)	n=1 (28,5%)	n=1 (20%)
< 0,5 ng/ml	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=0 (0%)	n=2 (22,2%)	n=2 (28,5%)	n=1 (40%)
Istotność statystyczna	p = 0,0003	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$

5.4.1.3. CRP – ocena średnich wartości i zmienności w czasie

Nieprawidłowe wyniki oznaczeń CRP uzyskano u 100% dzieci badanych.

5.4.1.3.1. CRP – ocena średnich wartości i zmienności w czasie w badanych grupach

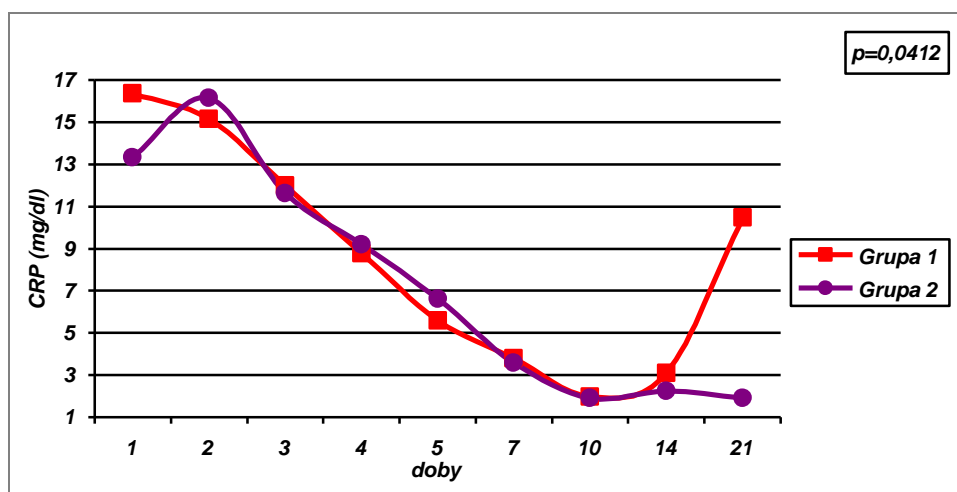
Średnie wartości CRP oraz odchylenie standardowe u dzieci z grup badanych przedstawiono w Tabeli 39.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w średnich wartościach CRP w toku badania między badanymi grupami.

Tabela 39. Średnie wartości stężeń CRP w kolejnych dobach badania w badanych grupach

Czas CRP (mg/dl)	Doba 1	Doba 2	Doba 3	Doba 4	Doba 5	Doba 7	Doba 10	Doba 14	Doba 21
Grupa 1									
Średnia	16,36	15,16	12,00	8,76	5,58	3,79	1,98	3,09	10,48
SD	11,44	8,51	8,76	7,07	5,66	4,59	2,66	7,45	8,41
Grupa 2									
Średnia	13,34	16,16	11,62	9,21	6,63	3,57	1,90	2,25	1,90
SD	7,72	9,07	10,63	8,30	7,32	3,86	2,45	3,11	3,20
Istotność statyst.	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$

Wykazano natomiast, że wartości CRP istotnie zmieniały się w czasie ($p=0,0000$) a zmiany te istotnie różniły się między grupami badanymi ($p=0,0412$). Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 53.



Rycina 53. Zmienność średnich wartości CRP w czasie w badanych grupach

5.4.1.3.2. CRP – ocena średnich wartości i zmienności w czasie w badanych podgrupach

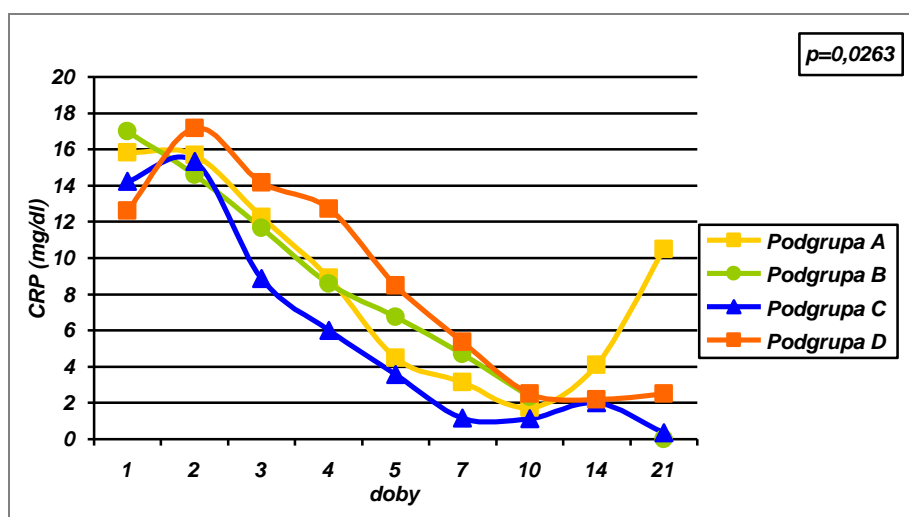
Średnie wartości CRP w czterech podgrupach badanych przedstawiono w Tabeli 40.

Na podstawie analizy danych nie wykazano istotnej różnicy w wysokości średnich stężeń CRP w posocznicach o różnej etiologii.

Tabela 40. Średnie wartości stężeń CRP w kolejnych dobach badania badanych podgrupach

Czas CRP (mg/dl)	Doba 1	Doba 2	Doba 3	Doba 4	Doba 5	Doba 7	Doba 10	Doba 14	Doba 21
Podgrupa A									
Średnia	15,83	15,68	12,25	8,91	4,51	3,15	1,72	4,09	10,48
SD	12,21	9,47	9,74	8,37	3,97	4,23	2,46	8,93	8,41
Podgrupa B									
Średnia	16,98	14,59	11,67	8,57	6,75	4,71	2,33	0,93	mało danych
SD	10,77	7,72	7,66	5,37	7,13	5,07	2,97	0,68	mało danych
Podgrupa C									
Średnia	14,23	15,32	8,88	6,00	3,67	1,77	1,14	2,30	0,36
SD	6,38	8,74	9,32	5,07	3,08	1,87	0,88	4,01	0,01
Podgrupa D									
Średnia	12,60	17,18	14,16	12,71	8,48	5,36	2,50	2,19	2,52
SD	9,01	9,71	11,48	9,87	8,61	4,54	3,11	2,13	3,70
Istotność statyst.	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$

Wykazano natomiast, że wartości CRP istotnie zmieniały się w czasie ($p=0,0000$) i zmiany te różniły się istotnie między badanymi podgrupami ($p=0,026$). Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 54.



Rycina 54. Zmienność średnich wartości CRP w czasie w badanych podgrupach

5.4.2. Ocena częstości występowania zaburzeń hemostazy

Wśród pacjentów z sepsą dokonano oceny występowania trombocytopenii i zaburzeń koagulologicznych prowadzących do DIC.

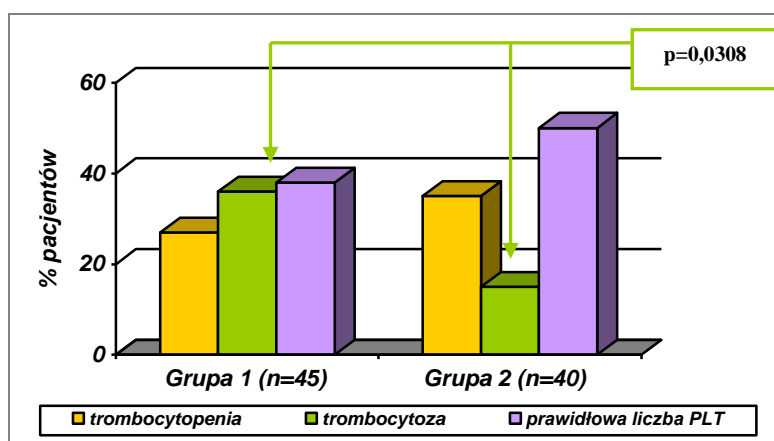
5.4.2.1. PLT – ocena średnich wartości i zmienności w czasie

Niskie wartości PLT na początku hospitalizacji odnotowano u 31% pacjentów z sepsą (n=26). Nadpłytkowość była zjawiskiem stwierdzanym rzadziej i dotyczyła 25% pacjentów (n=22). Odchyień w liczbie PLT przy przyjęciu do szpitala nie stwierdzano u 44% dzieci (n=37).

5.4.2.1.1. PLT – ocena średnich wartości i zmienności w czasie w badanych grupach

Małopłytkowość stwierdzono przy przyjęciu do szpitala u 12 chorych z grupy 1 (27%) i 14 z grupy 2 (35%). Trombocytoza występowała u 16 dzieci (36%) z grupy 1 i 6 (15%) z grupy 2. Prawidłowe wartości PLT stwierdzono w 38% w grupie 1 (n=17) i 50% w grupie 2 (n=20).

Wykazano, że występowanie trombocytozy na początku hospitalizacji charakteryzowało częściej pacjentów z grupy 1 a w porównaniu z grupą 2 była to różnica istotna statystycznie ($p=0,0308$). Graficzne przedstawienie uzyskanych wyników obrazuje Rycina 55.



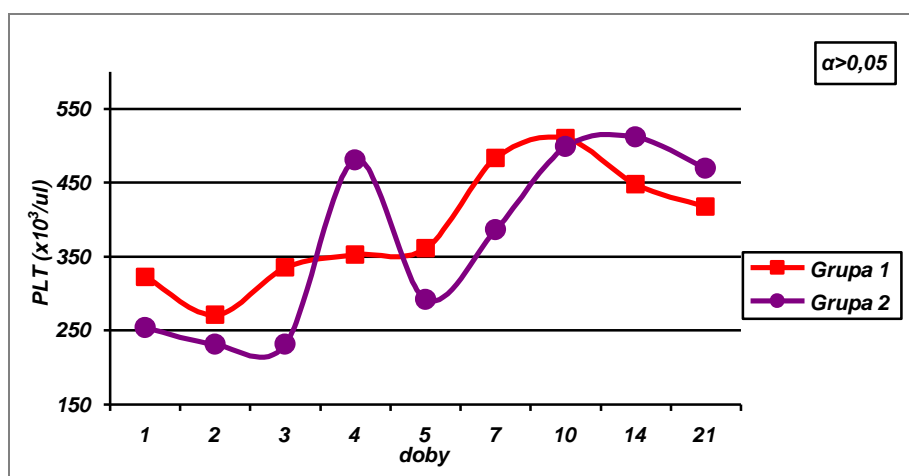
Rycina 55. Odchylenia w liczbie PLT w pierwszej dobie hospitalizacji w badanych grupach

Średnie wartości PLT w poszczególnych dniach obserwacji pacjentów z grup badanych, przedstawione w Tabeli 41, nie były jednak istotnie różne statystycznie między grupami badanymi.

Tabela 41. Średnie wartości PLT w kolejnych dobach badania w badanych grupach

Czas PLT (x10 ³ /μl)	Doba 1	Doba 2	Doba 3	Doba 4	Doba 5	Doba 7	Doba 10	Doba 14	Doba 21
Grupa 1									
Średnia	322,51	271,38	334,87	352,50	361,18	483,58	510,16	447,77	417,00
SD	211,11	181,67	213,40	206,55	214,82	243,67	280,09	236,07	257,83
Grupa 2									
Średnia	254,22	231,47	231,37	480,71	292,32	385,86	498,37	511,92	469,00
SD	177,38	213,30	193,61	1017,1	195,10	262,22	290,90	222,65	254,63
Istotność statyst.	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$

Dokonano analizy zmienności średnich wartości PLT w czasie i wykazano, że zmienność ta nie różniła się istotnie w poszczególnych grupach, co przedstawiono na Rycinie 56.

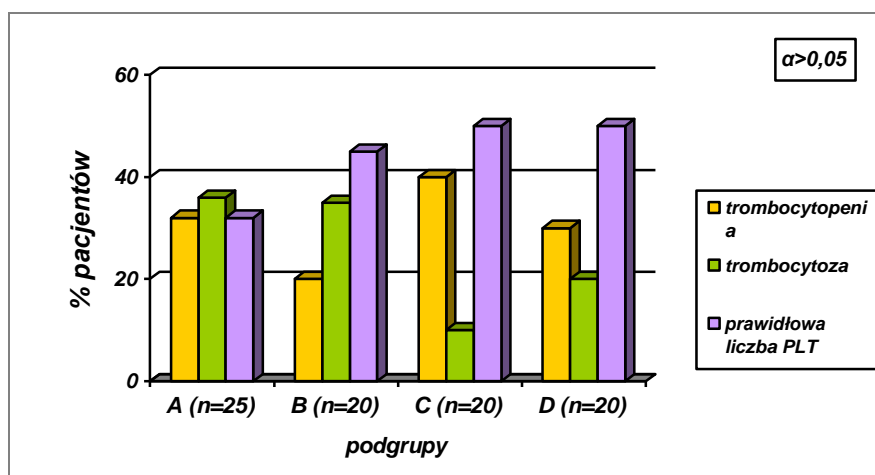


Rycina 56. Zmienność średnich wartości PLT w czasie w badanych grupach

5.4.2.1.2. PLT – ocena średnich wartości i zmienności w czasie w badanych podgrupach

Trombocytopenię obserwowano najczęściej u dzieci z podgrupy C (n=8; 40%) i A (n=8; 32%), następnie według częstości z podgrupy D (n=6; 30%) i B (n=4; 20%). Nadpłytkowość występowała u 36% pacjentów z grupy A (n=9), 35% z grupy B (n=7), 10% z grupy C (n=2) i 20% z grupy D (n=4). Prawidłową liczbę PLT na początku hospitalizacji odnotowano odpowiednio w podgrupach A i B w 32 i 45% (n=8 i n=9) a w podgrupach C i D w 50% (n=10).

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania małopłytkowości między podgrupami badanymi, co przedstawia Rycina 57.



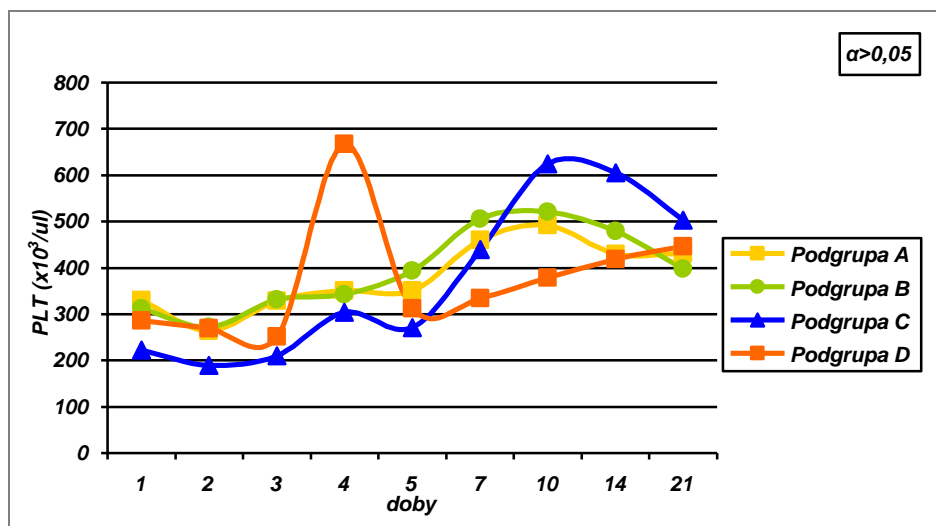
Rycina 57. Odchylenia w liczbie PLT w pierwszej dobie hospitalizacji w badanych podgrupach

W Tabeli 42 przedstawiono średnie wartości PLT dla poszczególnych podgrup badanych. W analizie nie wykazano istotnych różnic w średnich wartościach PLT między podgrupami etiologicznymi.

Tabela 42. Średnie wartości PLT w kolejnych dobach badania w badanych podgrupach

Czas PLT (x10 ³ /μl)	Doba 1	Doba 2	Doba 3	Doba 4	Doba 5	Doba 7	Doba 10	Doba 14	Doba 21
Podgrupa A									
Średnia	330,44	263,35	329,30	351,21	319,50	460,40	491,40	429,17	430,87
SD	230,76	221,75	251,66	261,73	233,02	272,60	301,31	238,94	293,07
Podgrupa B									
Średnia	312,6	272,59	331,94	343,06	394,06	506,18	520,86	479,40	398,01
SD	189,09	130,21	156,98	155,24	197,16	212,46	272,69	240,26	233,47
Podgrupa C									
Średnia	221,95	189,47	210,17	303,88	271,40	439,77	624,76	605,21	503,33
SD	129,56	111,39	159,69	330,30	143,04	306,10	317,18	208,67	130,59
Podgrupa D									
Średnia	286,50	269,05	251,38	667,94	311,93	334,78	379,00	418,64	446,11
SD	213,56	272,54	225,81	1417,7	237,03	208,26	208,55	201,68	318,33
Istotność statyst.	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$	$\alpha > 0,05$

Oceniono zmienność średnich wartości PLT w czasie i wykazano, że wartości PLT zmieniały się w czasie, ale zmiany te nie różniły się istotnie między podgrupami badanymi. Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 58.



Rycina 58. Zmienność średnich wartości PLT w czasie w badanych podgrupach

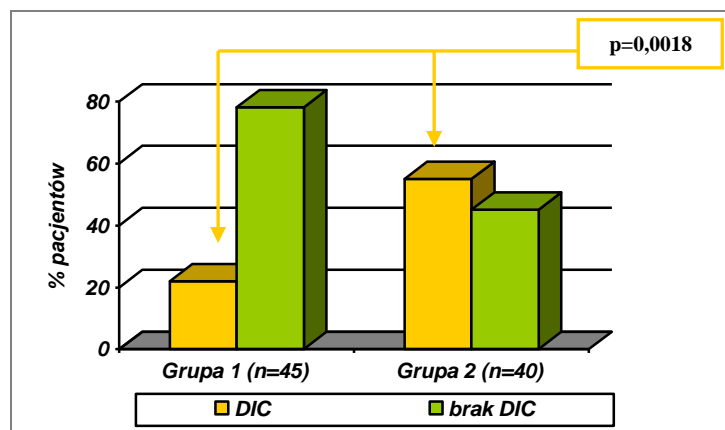
5.4.2.2. Ocena częstości występowania DIC

Występowanie DIC w badanej grupie oceniono na 38% (n=32).

5.4.2.2.1. Analiza częstości występowania DIC w badanych grupach

Stwierdzono, że w toku hospitalizacji DIC występował u 22% (n=10) dzieci z grupy 1 i 55% (n=22) z grupy 2.

Wykazano, że wśród pacjentów grupy 2 DIC występował istotnie częściej (p=0,0018). Wynik przedstawiono na Rycinie 59.

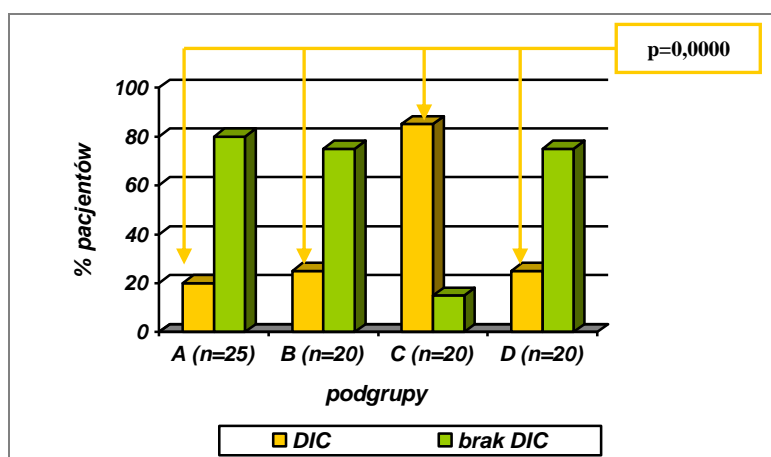


Rycina 59. Występowanie DIC w badanych grupach

5.4.2.2.2. Analiza częstości występowania DIC w badanych podgrupach

Oceniono, że DIC występował najczęściej w podgrupie C (n=17, 85%). W każdej z pozostałych podgrup DIC dotyczył 5 dzieci, odpowiednio dla podgrup A, B i D – 20, 25 i 25% badanych.

Ustalono, że istniała statystycznie istotna różnica w występowaniu DIC w podgrupach badanych (p=0,0000). Zaobserwowane zależności przedstawiono na Rycinie 60.



Rycina 60. Występowanie DIC w badanych podgrupach

5.4.3. Ocena wybranych parametrów określających ostrą dysfunkcję narządów

Dokonano analizy wybranych parametrów gazometrycznych i biochemicznych określających ostrą dysfunkcję narządową.

5.4.3.1. Analiza parametrów określających ostrą dysfunkcję narządów w badanych grupach

W Tabeli 43 przedstawiono średnie wartości wyników wybranych badań gazometrycznych z krwi włośniczkowej i biochemicznych w badanych grupach.

Tabela 43. Średnie wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w badanych grupach

Parametr	Grupa 1		Grupa 2		Istotność statystyczna
	Średnia	SD	Średnia	SD	
pH	7,39	0,12	7,34	0,13	$\alpha > 0,05$
pO ₂ (mmHg)	59,42	13,89	65,62	19,22	$\alpha > 0,05$
pCO ₂ (mmHg)	36,36	8,99	38,32	13,80	$\alpha > 0,05$
BE (mmol/l)	-2,22	6,42	-6,38	7,92	p=0,0183
Glukoza (mg/dl)	120,78	111,52	107,50	108,91	$\alpha > 0,05$
ALT (U/l)	73,51	101,74	67,50	173,63	$\alpha > 0,05$
AST (U/l)	137,58	431,01	93,35	317,10	$\alpha > 0,05$
Bilirubina (mg/dl)	1,56	2,29	1,02	1,68	$\alpha > 0,05$
Kreat (mg/dl)	0,56	0,41	0,63	0,45	$\alpha > 0,05$
OB (mm/h)	71,05	50,04	77,71	45,40	$\alpha > 0,05$
C3 (mg/dl)	140,27	38,80	125,31	57,32	$\alpha > 0,05$
C4 (mg/dl)	28,55	12,32	25,56	17,09	$\alpha > 0,05$

W zakresie badanych wartości jedynie stopień nasilenia niedoboru zasad w badaniu gazometrycznym różnił się między grupami badanymi. Wykazano, że w grupie 2 niedobór ten był istotnie statystycznie większy niż w grupie 1 (p=0,0183).

5.4.3.2. Analiza parametrów określających ostrą dysfunkcję narządów w badanych podgrupach

Średnie wartości wybranych parametrów gazometrycznych i biochemicznych u dzieci z podgrup badanych zobrazowano w Tabeli 44.

Tabela 44. Średnie wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w badanych podgrupach

Grupa Parametr	Podgrupa A		Podgrupa B		Podgrupa C		Podgrupa D		Istotność statystyczna
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
pH	7,44	0,08	7,34	0,15	7,35	0,11	7,32	0,14	$\alpha > 0,05$
pO ₂ (mmHg)	57,08	8,48	62,02	18,05	72,45	19,61	59,55	17,17	$\alpha > 0,05$
pCO ₂ (mmHg)	35,02	7,00	38,22	11,20	34,81	7,28	41,84	17,71	$\alpha > 0,05$
BE (mmol/l)	-0,16	5,53	-5,12	6,64	-4,88	5,64	-7,88	9,63	$\alpha > 0,05$
Glukoza (mg/dl)	150,63	146,6	89,27	38,87	119,55	130,0	95,45	84,40	$\alpha > 0,05$
ALT (U/l)	57,65	66,57	91,75	130,7	34,00	32,89	101,00	241,74	$\alpha > 0,05$
AST (U/l)	74,95	88,81	209,60	625,5	39,50	23,70	147,20	446,91	$\alpha > 0,05$
Bilirubina (mg/dl)	1,92	2,68	0,85	1,03	0,50	0,33	1,26	1,99	$\alpha > 0,05$
Kreat (mg/dl)	0,51	0,21	0,61	0,56	0,61	0,44	0,67	0,49	$\alpha > 0,05$
OB (mm/h)	65,82	57,37	76,00	43,10	97,90	46,01	59,36	37,93	$\alpha > 0,05$
C3 (mg/dl)	128,83	44,83	146,0	36,14	124,5	67,31	126,66	41,22	$\alpha > 0,05$
C4 (mg/dl)	27	15,74	29,33	10,94	29	19,46	19,83	11,47	$\alpha > 0,05$

Nie wykazano istotnych różnic w zakresie średnich wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w podgrupach badanych.

5.4.4. Ocena częstości występowania dysfunkcji narządowej

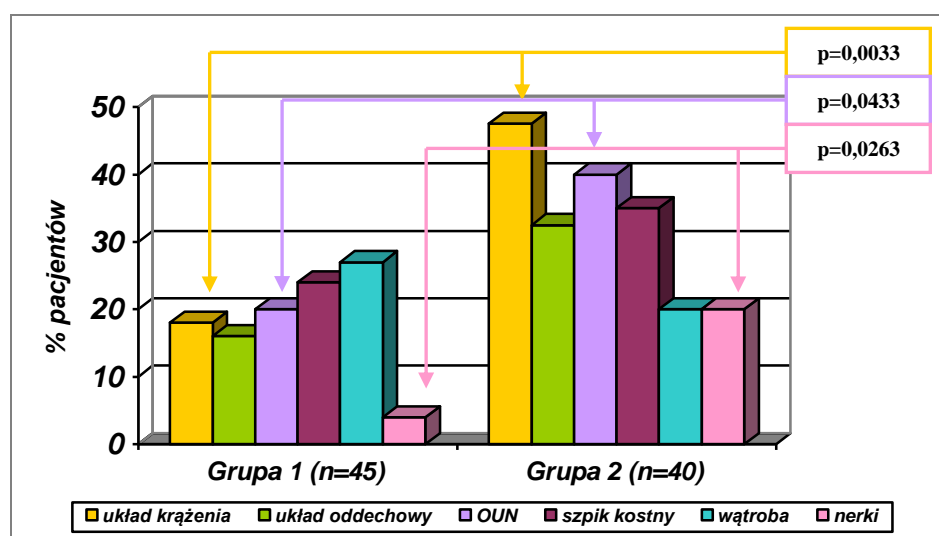
W ocenie przebiegu sepsy wzięto pod uwagę udział poszczególnych narządów i układów w uogólniony proces zapalny, stanowiące podstawę oceny stopnia ciężkości choroby.

W badanym materiale oceniono częstość zaburzeń funkcji układu krążenia na 32% (n=27), układu oddechowego na 24% (n=20) i OUN na 29% (n=25). Wykładniki upośledzenia funkcji nerek obserwowano w 12% (n=10), wątroby w 24% (n=20) a szpiku w 29% (n=25).

5.4.4.1. Analiza częstości występowania dysfunkcji narządowej w badanych grupach

Porównano dzieci z sepsą o różnej etiologii pod kątem występowania zaburzeń narządowych. Dysfunkcję układu krążenia stwierdzono u 8 dzieci (18%) z grupy 1 i 19 (47,5%) z grupy 2. Upośledzenie funkcji układu oddechowego również obserwowano częściej w grupie 2 – u 13 chorych (32,5%), podczas gdy w grupie 1 jedynie u 7 (16%). Zaburzenia świadomości świadczące o dysfunkcji OUN prezentowało 16 dzieci w grupie 2 (40%) a w grupie 1 – 9 (20%). Wykładniki uszkodzenia funkcji nerek obserwowano u 8 chorych (20%) w grupie 2 a w grupie 1 jedynie u 2 (4,5%). Dysfunkcję wątroby obserwowano odpowiednio w grupie 1 i 2 u 11 (27%) i 8 (20%) dzieci. Upośledzenie funkcji szpiku kostnego stwierdzono u 10 (24%) dzieci z grupy 1 i 14 (35%) chorych z grupy 2.

Wykazano, że wśród pacjentów z grupy 2 istotnie częściej obserwowano wykładniki dysfunkcji układu krążenia ($p=0,0033$), nerek ($p=0,0263$) i OUN ($p=0,0433$). Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 61.



Rycina 61. Zaburzenia narządowe w badanych grupach

5.4.4.2. Analiza częstości występowania dysfunkcji narządowej w badanych podgrupach

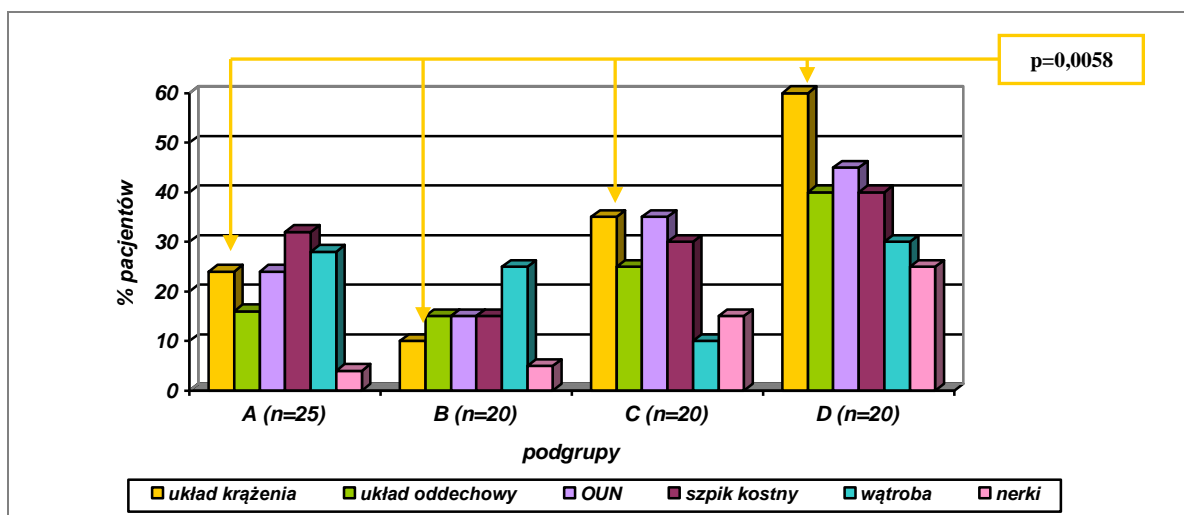
W analizie badanych objawów w podgrupach dzieci z sepsą o różnej etiologii wykazano dominującą rolę bakterii Gram – ujemnych jako czynnika sprawczego

niewydolności narządowej. Wzajemne proporcje między badanymi podgrupami przedstawiono w Tabeli 45.

Tabela 45. Częstość występowania dysfunkcji narządowej w badanych podgrupach

Zaburzenia narządowe Podgrupa	Układ krążenia	Układ oddechowy	OUN	Szpic kostny	Wątroba	Nerki
A (n=25)	n=6 (24%)	n=4 (16%)	n=6 (24%)	n=8 (32%)	n=7 (28%)	n=1 (4%)
B (n=20)	n=2 (10%)	n=3 (15%)	n=3 (15%)	n=3 (15%)	n=5 (25%)	n=1 (5%)
C (n=20)	n=7 (35%)	n=5 (25%)	n=7 (35%)	n=6 (30%)	n=2 (10%)	n=3 (15%)
D (n=20)	n=12 (60%)	n=8 (40%)	n=9 (45%)	n=8 (40%)	n=6 (30%)	n=5 (25%)

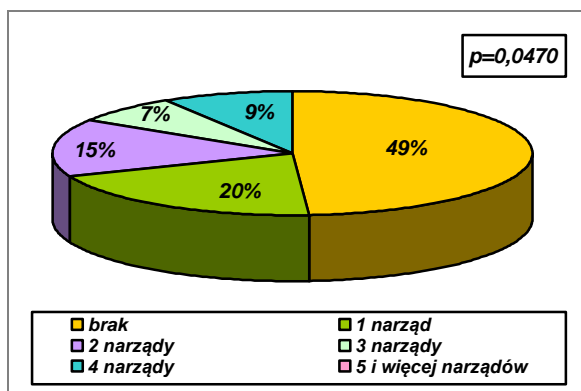
Statystycznie istotną zależność między podgrupami wykazano jedynie w odniesieniu do układu krążenia ($p=0,0058$). Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 62.



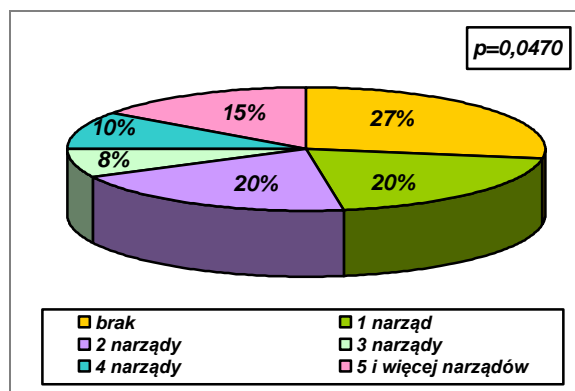
Rycina 62. Zaburzenia narządowe w badanych podgrupach

5.4.4.3. Analiza liczebności dysfunkcji narządowej w badanych grupach

Poddano ocenie liczbę niewydolnych narządów w przebiegu procesu septycznego. Wykazano, że w grupie 2 liczba dzieci, u których stwierdzono przynajmniej jedną dysfunkcję narządową była większa niż w grupie 1. Grupa 2 skupiała także chorych, u których odnotowano nieprawidłowe funkcje 5 i więcej narządów, czego nie stwierdzono wśród pacjentów grupy 1. Rozkład procentowy danych przedstawiono na Rycinach 63 i 64.



Rycina 63. Procentowy rozkład chorych z grupy 1 z różną liczbą zajętych narządów (n=45)

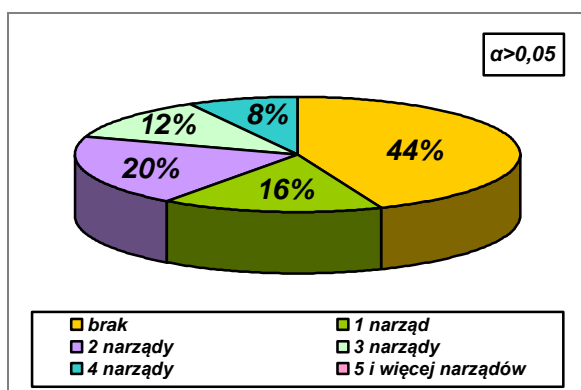


Rycina 64. Procentowy rozkład chorych z grupy 2 z różną liczbą zajętych narządów (n=40)

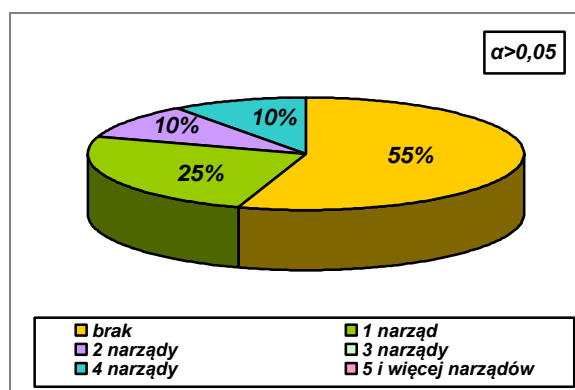
Wykazano, że w grupie 2 istotnie częściej dochodzi do powstania dysfunkcji 5 i więcej narządów wewnętrznych ($p=0,0470$).

5.4.4.4. Analiza liczebności dysfunkcji narządowej w badanych podgrupach

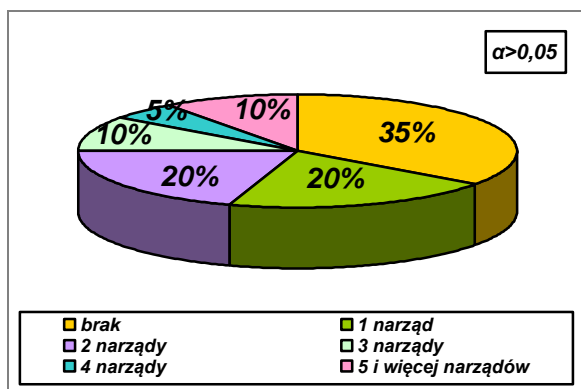
Na podstawie analizy w obrębie podgrup badanych stwierdzono, że w podgrupie B najczęściej nie obserwowano niewydolności narządów wewnętrznych. Najczęściej taką niewydolność stwierdzano w podgrupie D, gdzie odsetek pacjentów z brakiem dysfunkcji narządowej wyniósł jedynie 20% (n=4). U dzieci z podgrup C i D obserwowano także występowanie niewydolności 5 i więcej narządów. Dokładny rozkład danych przedstawiono na Rycinach 65 – 68.



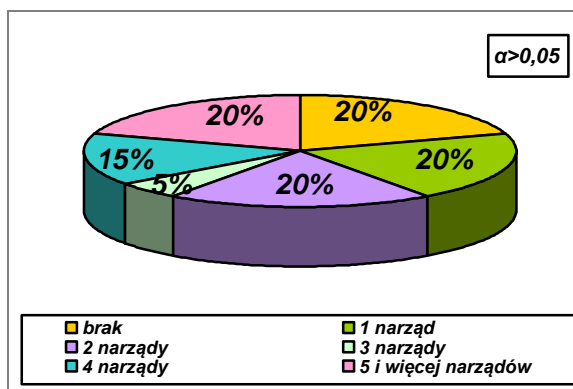
Rycina 65. Procentowy rozkład chorych z podgrupy A z różną liczbą zajętych narządów (n=25)



Rycina 66. Procentowy rozkład chorych z podgrupy B z różną liczbą zajętych narządów (n=20)



Rycina 67. Procentowy rozkład chorych z podgrupy C z różną liczbą zajętych narządów (n=20)



Rycina 68. Procentowy rozkład chorych z podgrupy D z różną liczbą zajętych narządów (n=20)

Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic w liczbie dysfunkcji narządowych w podgrupach badanych.

5.4. Analiza kliniczna, mikrobiologiczna i laboratoryjna pacjentów zmarłych w przebiegu sepsy

Porównano grupę dzieci zmarłych z powodu sepsy z grupą wyleczonych z uwzględnieniem danych demograficznych, objawów klinicznych, wyników badań mikrobiologicznych oraz wybranych parametrów laboratoryjnych.

5.4.1. Częstość występowania zgonów w grupie badanej, analiza danych demograficznych

W całej grupie badanej odnotowano zgon 5 dzieci (6%), 2 z grupy 1 i 3 z grupy 2. Rozpoznano po jednym przypadku sepsy o etiologii *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*.

Średnia wieku dzieci zmarłych wynosiła 88 miesięcy (SD 86,4), dzieci wyleczonych 37 miesięcy (SD 46,06).

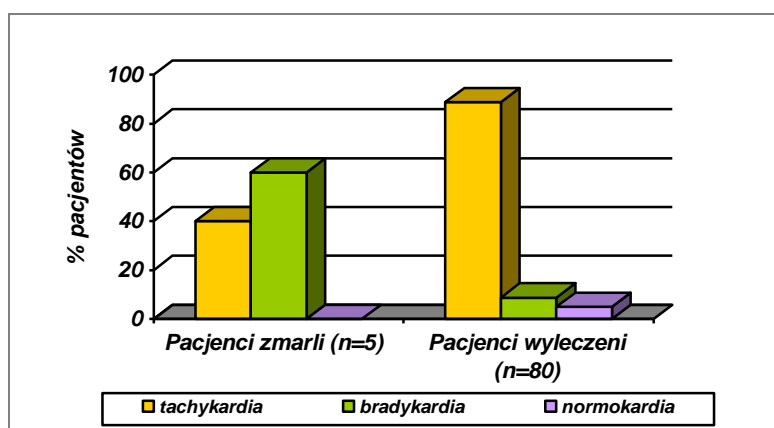
Stwierdzono zgon 3 dziewczynek i 2 chłopców.

5.4.2. Analiza porównawcza przebiegu klinicznego sepsy wśród dzieci zmarłych i wyleczonych

Dokonano oceny występowania najczęstszych objawów klinicznych uogólnionego zakażenia w grupie pacjentów zmarłych i wyleczonych.

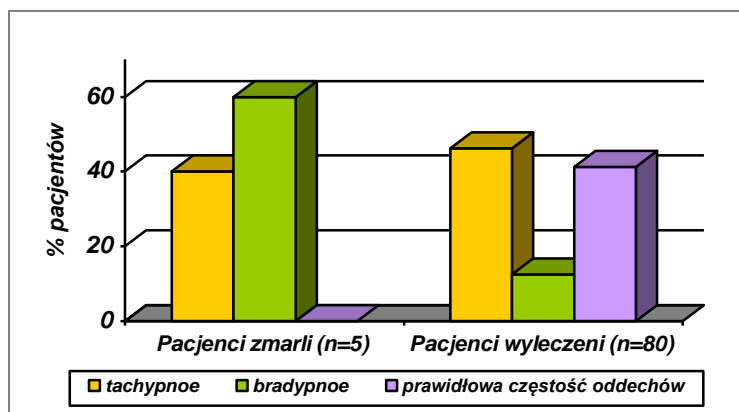
Częstość występowania zaburzeń ciepłoty ciała w grupie dzieci zmarłych i wyleczonych była porównywalna. Ustalono, że w grupie chorych zmarłych odsetek występowania gorączki i prawidłowej temperatury ciała wyniósł odpowiednio 80 (n=4) i 20% (n=1), przy braku przypadków hipotermii. W grupie chorych wyleczonych stwierdzono, że gorączka występowała u 65 (81%) ozdowieńców, hipotermia u 3 (4%) a prawidłowa ciepłota ciała u 12 (15%).

W zakresie zaburzeń częstości pracy serca obserwowano, w grupie dzieci zmarłych, częstsze występowanie bradykardii (n=3; 60%) niż tachykardii (n=2; 40%) i prawidłowej częstości pracy serca (n=0; 0%). Dominującym zaburzeniem w grupie pacjentów wyleczonych była tachykardia, której częstość oceniono na 89% (n=71). Bradykardia występowała u 7 chorych z tej grupy a prawidłowa czynność serca u 4. Wzajemne zależności przedstawiono na Rycinie 69.



Rycina 69. Zaburzenia pracy serca wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych

Wykazano, że w grupie pacjentów zmarłych dominującym typem zaburzeń było zmniejszenie częstotliwości oddechów (n=3; 60%). *Tachypnoe* stwierdzono u 2 chorych z tej grupy (40%). Wśród ozdowieńców *tachypnoe* rozpoznano u 37 dzieci (46%), *bradypnoe* u 10 (13%) a prawidłową częstość oddechów u 33 (41%). Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 70.

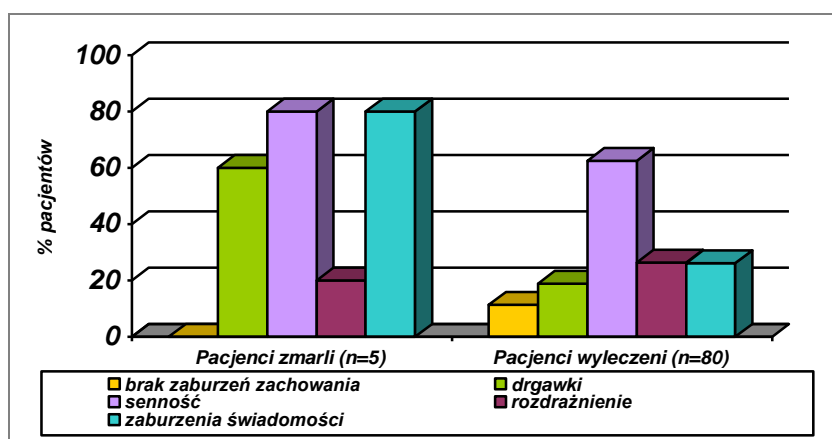


Rycina 70. Zaburzenia częstości oddechu wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych

Częstość występowania zmian skórnych nie różniła się wśród dzieci zmarłych i wyleczonych. Zmiany skórne obserwowano u 3 pacjentów zmarłych (60%), u 2 zakażone bakteryjnie i u 1 zakrzepowo – zatorowe. Odsetek występowania zmian skórnych wśród ozdrowieńców wynosił 43% (n=32).

W zakresie symptomów ze strony przewodu pokarmowego najczęstszym obserwowanym objawem w grupie pacjentów zmarłych były wymioty (n=4; 80%), w dalszej kolejności biegunka (n=1; 20%) lub brak jakichkolwiek objawów (n=1; 20%). W grupie wyleczonych objawy te stwierdzano odpowiednio u 23 (49%), 13 (16%) i 39 (49%) chorych.

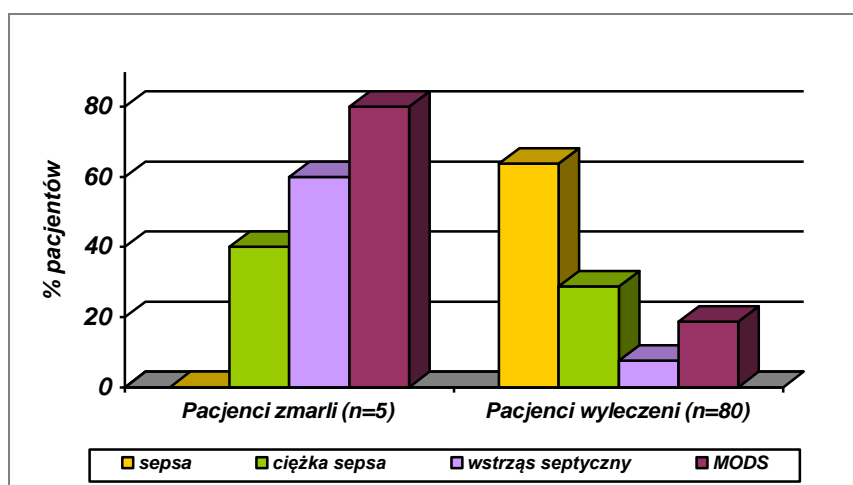
Ustalono częstość występowania, w grupie pacjentów zmarłych, drgawek na poziomie 60% (n=3), senności w 80% (n=4), rozdrażnienia w 20% (n=1). Objawy te obserwowano odpowiednio u 15 (19%), 50 (62%), 21 (26%) chorych wyleczonych. Zaburzenia świadomości występowały u 4 (80%) dzieci zmarłych i 21 (26%) wyleczonych. Ustalone zależności przedstawiono na Rycinie 71.



Rycina 71. Objawy neurologiczne wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych

Rozpoznanie ZOMR postawiono u 2 dzieci zmarłych i 27 wyleczonych (34%).

Wykazano, że częstość występowania MODS i wstrząsu septycznego w grupie dzieci zmarłych wynosiła odpowiednio 80% (n=4) i 60% (n=3). Ciężka sepsa dotyczyła 2 chorych (40%). W grupie dzieci wyleczonych dominował obraz kliniczny sepsy (n=51; 64%). Ciężką sepsę rozpoznano w tej grupie u 23 (29%) dzieci, wstrząs septyczny u 6 (8%) a MODS u 15 (19%). Wzajemne zależności obrazuje Rycina 72.



Rycina 72. Klasyfikacja ciężkości sepsy wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych

Wykazano, że czas trwania objawów klinicznych zakażenia przed hospitalizacją nie miał wpływu na zejście choroby. Dla dzieci zmarłych czas ten wynosił 3,2 doby (SD 2,48) a dla dzieci wyleczonych 3,13 doby (SD 1,87).

5.4.3. Analiza porównawcza mikrobiologicznych aspektów sepsy wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych

Dokonano analizy wybranych aspektów mikrobiologicznych sepsy wśród dzieci zmarłych i wyleczonych.

Dodatknie wyniki posiewów krwi uzyskano u wszystkich zmarłych chorych (n=5; 100%). Odsetek wyników dodatnich w grupie ozdrowieńców wyniósł 79% (n=63).

Wśród pacjentów zmarłych źródło sepsy ustalono w 3 przypadkach – u jednego dziecka za wrota zakażenia uznano stan zapalny ucha środkowego, u dwóch zakażone zmiany skórne. Wśród dzieci wyleczonych dominującymi źródłami zakażenia były: skóra (n=12; 15%) i narządy jamy brzusznej (n=9; 11%).

5.4.4. Analiza porównawcza aspektów laboratoryjnych sepsy wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych

Dokonano porównania częstości występowania dysfunkcji narządowej oraz średnich wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w grupie dzieci zmarłych i wyleczonych.

W grupie pacjentów zmarłych obserwowano niższe wartości pH krwi, wyższe wartości prężności dwutlenku węgla oraz niższe wartości obrazujące niedobór zasad w porównaniu z grupą dzieci wyleczonych.

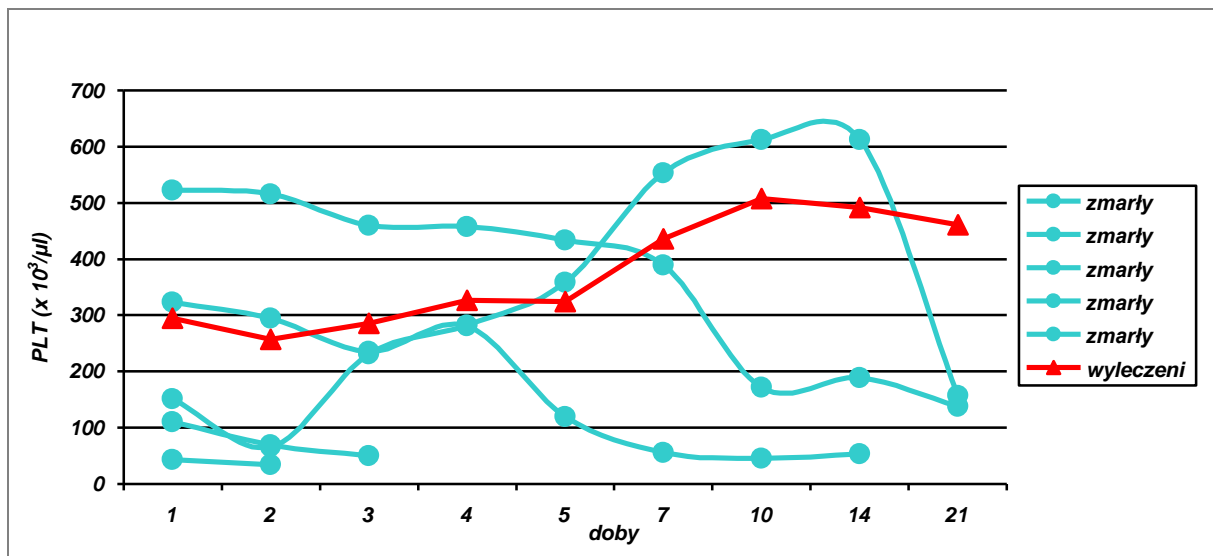
Średnie wartości wybranych parametrów laboratoryjnych wśród dzieci zmarłych i wyleczonych przedstawiono w Tabeli 46.

Tabela 46. Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych

Grupa Parametr	Pacjenci wyleczeni		Pacjenci zmarli	
	Średnia	SD	Średnia	SD
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$) – doba 1	18,38	11,77	13,05	14,77
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$) – doba 1	295,12	199,58	230,00	193,71
CRP (mg/dl) – doba 1	15,07	10,10	17,41	4,91
pH	7,38	0,12	7,23	0,18
pO ₂ (mmHg)	62,28	16,83	63,24	18,09
pCO ₂ (mmHg)	36,53	10,33	47,44	21,18
BE (mmol/l)	- 3,50	6,01	- 13,88	15,85
Glukoza (mg/dl)	114,93	111,13	98,80	94,41
ALT (U/l)	68,16	141,98	108,80	13,32
AST (U/l)	120,38	390,49	52,00	17,02
Bilirubina (mg/dl)	1,33	2,03	0,50	0,45
Kreat (mg/dl)	0,58	0,42	0,86	0,46
OB (mm/h)	75,23	47,52	56,40	55,72
C3 (mg/dl)	132,72	48,98	mało danych	mało danych
C4 (mg/dl)	27,30	14,80	mało danych	mało danych

W zakresie parametrów laboratoryjnych opisujących stan hemostazy nie stwierdzono różnic w średnich wartościach PLT na początku hospitalizacji między dziećmi zmarłymi a wyleczonymi. Obserwowano natomiast, że wartości te w grupie zmarłych ulegają obniżeniu

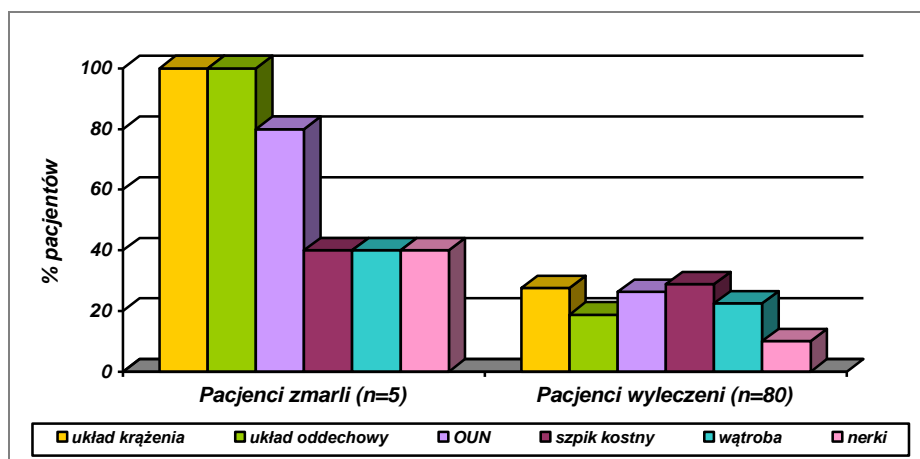
i u wszystkich tych chorych zgon poprzedzało wystąpienie trombocytopenii. Zależność tą obrazuje Rycina 73.



Rycina 73. Zmienność wartości PLT w czasie wśród dzieci zmarłych i wyleczonych.

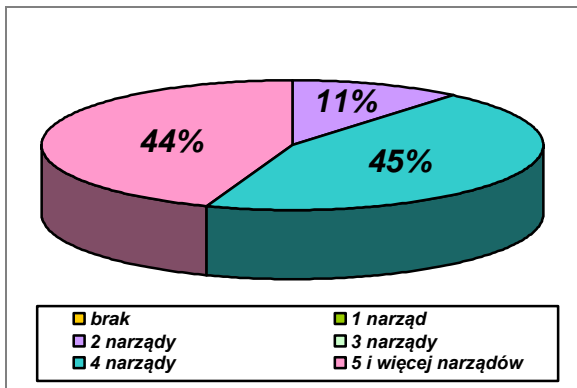
Ponadto pełnoobjawowy DIC rozpoznano u 1 (20%) dziecka zmarłego w przebiegu sepsy, wśród wyleczonych u 31 chorych (39%).

Wśród wszystkich dzieci zmarłych obserwowano zaburzenia funkcji układu krążenia i układu oddechowego. Częstość występowania zaburzeń OUN wśród dzieci zmarłych wyniosła 80% (n=4). W grupie wyleczonych dysfunkcję układu krążenia, oddechowego i nerwowego obserwowano odpowiednio u 22 (28%), 15 (19%), 21 (26%) dzieci. Porównanie częstości występowania zaburzeń narządowych między dziećmi zmarłymi i wyleczonymi przedstawiono na Rycinie 74.

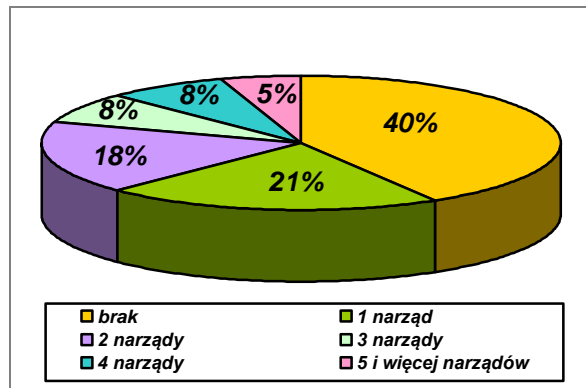


Rycina 74. Zaburzenia narządowe wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych

Ponadto zaobserwowano, że u pacjentów zmarłych częściej występowała dysfunkcja 4 oraz 5 i więcej narządów niż w grupie dzieci wyleczonych. Wśród pacjentów zmarłych w przebiegu sepsy występowała niewydolność przynajmniej 2 narządów (n=1) a częściej 4 (n=2) lub 5 i więcej (n=2). Dysfunkcja 2 narządów wśród chorych wyleczonych występowała u 4 dzieci (18%), 4 narządów u 6 chorych a 5 i więcej narządów jedynie u 1 chorego. Ustalone zależności przedstawiają Ryciny 75 i 76.



Rycina 75. Procentowy rozkład chorych wyleczonych z różną liczbą zajętych narządów (n=5)



Rycina 76. Procentowy rozkład chorych wyleczonych z różną liczbą zajętych narządów (n=80)

6. DOKUMENTACJA FOTOGRAFICZNA I RADIOLOGICZNA

Dokumentacja fotograficzna zmian skórnych w przebiegu sepsy u dzieci



Rycina 77. Zmiany zakrzepowo – zatorowe skóry u dziecka 6 – letniego w przebiegu sepsy meningokokowej /fotografia – lek. Tomasz Macedulski/.



Rycina 78. Demarkacja zmian martwiczych okolicy pośladków powstałych na tle zmian zakrzepowo – zatorowych u dziecka 20 – miesięcznego w przebiegu sepsy meningokokowej /fotografia – lek. Tomasz Macedulski/.

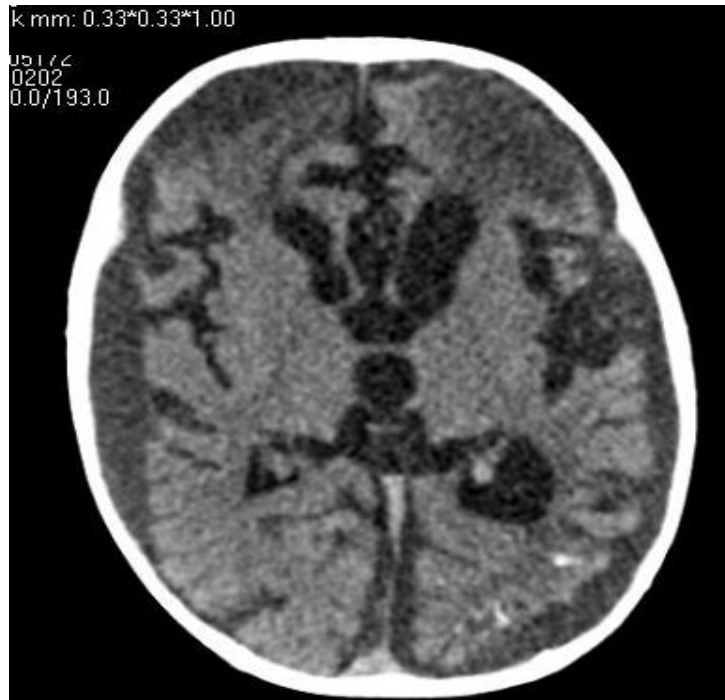


Rycina 79. Spęłzające zmiany pęcherzowe i nadżerki okolicy kończyny górnej prawej powstałe w przebiegu gronkowcowego złuszczonego zapalenia skóry i sepsy o etiologii *Staphylococcus aureus* u dziewczynki 3 – letniej /fotografia – lek. Tomasz Macedulski/.

Dokumentacja radiologiczna przebiegu sepsy u dzieci



Rycina 80. Zapalenie kości łonowej i kulszowej lewej ze zmianami osteolitycznymi u chłopca 4,5 – letniego w przebiegu sepsy o etiologii *Staphylococcus aureus*. Zdjęcie rentgenowskie wykonane w Zakładzie Radiologii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.



Rycina 81. Zmiany malacyjne w obrębie płatów czołowych, ciemieniowych, skroniowych i potylicznego lewego mózgu u chłopca 6 – miesięcznego w przebiegu sepsy, zapalenia opon mózgowo – rdzeniowych i mózgu o etiologii *Salmonella enteritidis*. Zdjęcie z tomografii komputerowej wykonane w Zakładzie Radiologii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.



Rycina 82. Rozległe nacieczenie miąższu prawego płuca z bronchogramem powietrznym u dziewczynki 6 – letniej w przebiegu sepsy o etiologii *Streptococcus pneumoniae*. Zdjęcie rentgenowskie wykonane w Zakładzie Radiologii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

7. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Istnieje zgodna opinia, że sepsa jest jedną z najcięższych chorób spotykanych w patologii człowieka. Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w zakresie poznania patofizjologii posocznicy oraz wprowadzenia zaawansowanych metod leczenia, nadal pozostaje ona jedną z głównych przyczyn śmiertelności pacjentów w OIT [14, 144]. Na przestrzeni lat na świecie obserwowano obniżanie się liczby zgonów w przebiegu posocznicy – od blisko 100% śmiertelności wśród niemowląt z sepsą i wstrząsem septycznym o etiologii Gram – ujemnej w 1963 roku, przez 57% śmiertelność u dzieci ze wstrząsem septycznym w 1985 roku, aż do zgłaszanej współcześnie około 10% śmiertelności, zależnej od wielu dodatkowych czynników [14, 145]. W dużej mierze rokowanie uzależnione jest od szybkiego ustalenia rozpoznania i niezwłocznego wdrożenia leczenia. Z tego względu uzasadnione jest kontynuowanie badań nad wczesnymi objawami uogólnionego zakażenia umożliwiającymi wysunięcie podejrzenia sepsy. W dalszym postępowaniu kluczowe jest wskazanie czynnika etiologicznego, co warunkuje rozpoczęcie właściwej antybiotykoterapii. Kolejnym krokiem jest określenie czynników obciążających rokowanie i wpływających na zwiększenie śmiertelności. Dostępne dane dotyczące powyższych aspektów obrazu sepsy w grupie pediatrycznej są ograniczone, stąd podjęcie i opracowanie tego tematu w niniejszej pracy wydaje się uzasadnione. Jednakże stosunkowo mała liczba pacjentów, pominięcie noworodków w grupie badanej, ze względu na profil wiekowy hospitalizowanych dzieci, nieuwzględnianie pacjentów leczonych w OIT oraz pominięcie udziału sepsy nozokomialnej nie pozwalają na uogólnienie poczynionych spostrzeżeń na całą populację dziecięcą.

W badanym materiale dokonano oceny najczęstszych objawów klinicznych sepsy będących powodem hospitalizacji oraz profilu badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych. Badaną grupę utworzyły dzieci z posocznicą o różnej etiologii i różnym stopniem nasilenia procesu chorobowego. Wśród nich przewagę liczebną stanowili chłopcy, choć nie była to różnica istotna statystycznie. W wielu opracowaniach podkreśla się predyspozycję pacjentów płci męskiej do zachorowania i większą śmiertelność w tej grupie [14, 146, 147]. Nie jest to jednak obserwacja stała i niekiedy, podobnie jak w niniejszej pracy nie obserwuje się istotnej przewagi liczebnej którejkolwiek z płci [148]. Podobne obserwacje poczyniono wśród pacjentów dorosłych, gdzie mniejszą zachorowalność i większą przeżywalność w sepsie stwierdzano u kobiet [149, 150]. Te zależności w grupie osób dorosłych tłumaczono ochronnym wpływem wysokich stężeń estradiolu i niskich stężeń testosteronu lub odmiennosciami w profilu cytokin – większymi stężeniami prozapalnego TNF – α

u mężczyzn i przeciwpalnej IL – 10 u kobiet [151, 152]. Jednakże Bindl i Watson poddają w wątpliwość wpływ hormonów na zależność między płcią a podatnością na zakażenie w grupie dziecięcej. W swoich badaniach odnotowali większą częstość występowania sepsy wśród niemowląt płci męskiej i chłopców do 9 roku życia a więc w okresie, gdy stężenia hormonów płciowych pozostają niskie [14, 146, 152].

Średnia wieku w badanej grupie wniosła 40,3 miesięcy (mediana 18 miesięcy), co stanowi wartość niewiele niższą niż w innych badaniach klinicznych podających średnią wieku od 46 do 89 miesięcy [14, 148, 153]. W niniejszej pracy, ze względów proceduralnych, pominięto udział noworodków, które w badanym ośrodku hospitalizowane są jedynie w wyjątkowych okolicznościach. Stwierdzono większą częstość występowania posocznicy w grupie niemowląt (42% grupy badanej) i stopniowe jej obniżanie się w starszych grupach wiekowych. Analogiczne zależności obserwowano wielu badaniach klinicznych. W badaniach Militaru i wsp. częstość występowania sepsy wśród niemowląt oceniono na 38%, w badaniach Watson'a i wsp. na 48%. W obydwu opracowaniach wykazano także znacząco niższą zapadalność u dzieci w starszych grupach wiekowych [148, 152].

U 39% dzieci z grupy badanej stwierdzono współistnienie chorób przewlekłych a wśród nich do najczęstszych należały schorzenia układu nerwowo – mięśniowego. W większości badań klinicznych odsetek dzieci z chorobami współistniejącymi był większy i wahał się od blisko 50 do 87% [14, 154 – 157]. Za najczęstsze schorzenia współtowarzyszące uznawane są choroby nowotworowe, pominięte w niniejszej pracy [154, 156 – 158]. Watsoni i wsp. wśród najczęstszych chorób przewlekłych towarzyszących sepsie wymienili choroby nerwowo – mięśniowe, których częstość ocenili na ponad 12%, a wśród dzieci między 5 a 9 rokiem życia na ponad 24% [14]. Al – Hasan i wsp. uzyskali dane zbliżone do opisywanych w bieżącej pracy oceniając częstość występowania chorób układu nerwowego na 17% [155].

Dodatnie wyniki posiewów krwi uzyskano w 60% przypadków. Doniesienia światowe w tym względzie charakteryzuje duża rozpiętość. Militaru i wsp. uzyskali dodatnie wyniki posiewów jedynie w 25%, podczas gdy Villegas i wsp. oraz Oliveira i wsp. w ponad 70% [148, 159, 160]. Większość badaczy wykazuje skuteczność w poszukiwaniu czynników etiologicznych sepsy w stopniu porównywalnym do opisywanego w omawianym materiale [153, 158]. Wykazano ponadto, że ambulatoryjna antybiotykoterapia nie ma wpływu na częstość uzyskiwania dodatnich wyników posiewów krwi. Informacje dotyczące tego

zagadnienia w odniesieniu do sepsy w grupie pediatrycznej są nieliczne, ale rezultaty podobnych badań wykonanych wśród nastolatków i osób dorosłych są porównywalne [161].

Oceniono w badanym materiale, że częstość występowania posocznicy o etiologii Gram – ujemnej i Gram – dodatniej jest zbliżona, z niewielką przewagą Gram – dodatniej (47% vs 53%). Najczęściej izolowanymi z krwi metodą tradycyjną, drobnoustrojami były *Staphylococcus aureus* (16%) a następnie *Neisseria meningitidis* (13%), *Streptococcus pneumoniae* (9%) i *Escherichia coli* (9%). W dostępnym piśmiennictwie spotyka się rozbieżne informacje dotyczące różnic w częstości występowania sepsy wywoływanej tymi drobnoustrojami. Aktualne źródła podają, że w ostatnich latach wzrasta częstość posocznicy wywołanych bakteriami Gram – dodatnimi, co wiąże się z powszechniejszym wykorzystaniem zaawansowanych i inwazyjnych procedur leczniczych, torujących drogę do zakażeń gronkowcowych i paciorkowcowych [12, 96]. Autorzy australijscy określili częstość występowania posocznicy Gram – dodatniej i Gram – ujemnej odpowiednio na 28 i 20% wśród 55% pacjentów, u których ustalono czynnik etiologiczny [96]. Najczęstszymi izolatami były tutaj *Staphylococcus aureus* (13%) i *Escherichia coli* (11,5%). Również w badaniach Watson'a gronkowce należały do najczęściej spotykanych drobnoustrojów, ale częstość izolacji *Staphylococcus aureus* była stosunkowo niska i sięgnęła 3,5% w najstarszej badanej grupie wiekowej [14]. Spośród bakterii Gram – ujemnych za najczęściej występującą uznano *Pseudomonas aeruginosa*, którego wzrost uzyskano w 3,6 – 7,7%, zależnie od grupy wiekowej. Zaidi i wsp. na podstawie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego czynników patogennych sepsy wśród dzieci z krajów rozwijających się wykazali, że przewaga sepsy o etiologii Gram – dodatniej nad Gram – ujemną zaznacza się dopiero po okresie noworodkowym. Wówczas najczęstszymi izolatami są *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae* ze zmienną częstością, odpowiednio w 10 – 14% i 10 – 27%, przy około 8 – 9% występowaniu *Escherichia coli* i 8 – 13% *Salmonella sp.* [162]. Z drugiej strony w badaniach Militaru stwierdzono dominujący udział bakterii Gram – ujemnych w wywoływaniu sepsy u dzieci, blisko czterokrotnie częściej występujących niż bakterii Gram – dodatnich [148]. Do najczęściej izolowanych należały tutaj bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* (56%), w tym *Escherichia coli* (56%) oraz *Klebsiella sp.* (12%), dalece częściej stwierdzane niż w niniejszym opracowaniu. Uwagę zwraca znaczna częstość występowania zakażeń meningokokowych w badanej populacji, istotnie większa niż w badaniach Watson'a i Sundararajana, którzy w swoich badaniach ocenili tą częstość odpowiednio na 1,2 i 0,9% przypadków [14, 96]. Gray i wsp. uzyskali z kolei dane liczniejsze od tutaj opisywanych,

oceniając częstość zakażeń meningokokowych nabytych w środowisku pozaszpitalnym na ponad 30% [163].

W badanej grupie ustalono punkt wyjścia zakażenia uogólnionego u 45 badanych (53%). Za najczęstsze wrota infekcji uznano zakażenia skóry (16%), następnie z równą częstością (11%) zakażenia dróg oddechowych i narządów jamy brzusznej. Wśród chorych ze zmianami skórnymi będącymi źródłem zakażenia znajdowały się głównie dzieci z nadkażonymi wykwitami ospowymi oraz pacjenci z dysfunkcjami układu nerwowo – mięśniowego i odleżynami. W większości badań klinicznych źródło zakażenia identyfikowano w przedziale 58 – 70% [154, 160, 164], jednakże rozpiętość tych danych jest duża. Levy i wsp. ocenili częstość identyfikacji źródła infekcji na 31% [157], podczas gdy Militaru i wsp. na 97% [148], a Watson i wsp., zależnie od grupy wiekowej, na 83 – 96% [14]. Większość danych wskazuje, że najczęstszym punktem wyjścia posocznicy jest układ oddechowy, którego częstość ocenia się na 26 do 62% [14, 164]. Zakażenia skóry, których częstość oceniono w tym opracowaniu za najistotniejszą, w innych badaniach stanowią raczej problem marginalny. Militaru i wsp. ocenili, że zakażenia skóry były punktem wyjścia sepsy w mniej niż 1% przypadków [148]. W ocenie Oliveir’y i wsp, badaczy kanadyjskich i amerykańskich odsetek ten był większy, odpowiednio 4, 8, 3 i 6%, choć nadal dalece niższy od uzyskanego w omawianym badaniu [14, 160, 164]. Częstość infekcji układu moczowego będących wrotami zakażenia uogólnionego oceniana jest w piśmiennictwie na 2,4 – 12% podczas gdy w analizowanym materiale wyniosła ona 6% [14, 148, 160, 164]. Udział zakażeń wewnątrzbrzusznych wykazywany jest z podobną częstością, od 3 do 18% [14, 148, 160, 164]. W niniejszym opracowaniu wykazano, że zarówno infekcje układu moczowego jak i pozostałych narządów jamy brzusznej, częściej są źródłem sepsy wywoływanej bakteriami Gram – ujemnymi niż Gram – dodatnimi i istotnie częściej bakteriami Gram – ujemnymi innymi niż *Neisseria meningitidis*. Podobne obserwacje poczynili Levy oraz Warner i wsp. [157, 165]. W populacji badanej wzięto również pod uwagę występowanie sepsy, której źródło stanowił zakażony pokarm matki. Zjawisko to obserwowano w trzech przypadkach – w dwóch czynnikiem etiologicznym były gronkowce, w jednym paciorkowiec. Dane z piśmiennictwa w tym względzie są bardzo skąpe. Nieliczne, kazuistyczne, opisywane przypadki takich posocznicy dotyczą dzieci matek rodzących drogą cięcia cesarskiego lub takich, u których w wymazie z pochwy nie stwierdzono obecności streptokoków grupy B, co eliminuje kwestię zakażenia dziecka w trakcie porodu. Wyizolowane z mleka bakterie były serotypowo zgodne z tymi, które wyizolowano z krwi noworodków, co potwierdzono badaniami genetycznymi [130 – 133].

Oceniono, że wśród badanych dzieci dominowało rozpoznanie sepsy, którego częstość określono na 60% populacji badanej. Częstość występowania ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego ustalono odpowiednio w 29 i 11%. MODS, towarzyszący różnym stopniom ciężkości sepsy, występował w 22%. Zespoły badawcze Leclerc'a i Proulx'a, w badaniach obejmujących całokształt pacjentów hospitalizowanych w ośrodkach klinicznych i szpitalach rejonowych oceniły częstość występowania sepsy na 17 – 23%, ciężkiej sepsy w 3 – 4% przypadków a wstrząsu septycznego w 3 – 2% przypadków. Częstość rozpoznania MODS charakteryzowała w tych badaniach większa różnorodność – odpowiednio 45 i 16% przypadków [166, 167]. Jeszcze wyższą częstość występowania MODS stwierdzili Tantalean i wsp., którzy w grupie ponad 250 dzieci ocenili ją na 56,5% [168]. W badanej grupie stwierdzono częstsze występowanie wstrząsu septycznego i MODS wśród dzieci z sepsą wywołaną bakteriami Gram – ujemnymi. Ta obserwacja pozostaje w zgodzie z wynikami większości badaczy [169, 170], choć istnieją również opinie, że najczęstszą przyczyną wstrząsu septycznego i MODS mogą być gronkowce [145, 171].

Dokonano ponadto oceny częstości występowania dysfunkcji narządowej składającej się na rozpoznanie MODS. Najczęściej obserwowaną była dysfunkcja układu krążenia (32%) a następnie układu nerwowego i szpiku (29%), układu oddechowego i wątroby (24%) oraz nerek (12%). Stwierdzono ponadto, że w grupie dzieci z sepsą o etiologii Gram – ujemnej w porównaniu z Gram – dodatnią częściej obserwuje się przypadki niewydolności narządowej (73% vs 51%) i istotnie większy jest odsetek dzieci z niewydolnością 5 i więcej narządów (15% vs 0%). Szczególnie wyraźny był wpływ posocznicy Gram – ujemnej na funkcjonowanie układu krążenia, nerek i OUN. Częstość występowania dysfunkcji poszczególnych narządów oceniana jest różnie. Militar i wsp. wśród najczęściej dotkniętych procesem zapalnym układów i narządów wymieniają, w kolejności malejącej, układ krążenia, wątrobę i OUN [148]. Tantaleau i wsp. z kolei, za najczęściej występujące uznają układ krążenia, oddechowy i OUN [168]. W badaniach Duke i wsp. kolejność ta była zupełnie inna – najczęściej obserwowano dysfunkcję nerek, najrzadziej OUN [172].

Mimo obfitej ilości publikacji dotyczących sepsy paradoksalnie jedynie nieliczni autorzy podejmują temat jej klinicznego obrazu, w szczególności porównania symptomatologii zależnej od etiologii. Powszechnie ocenia się, że rozróżnienie między sepsą wywołaną bakteriami Gram – dodatnimi a Gram – ujemnymi, na podstawie objawów klinicznych, jest trudne [144, 169, 170]. Również w tym opracowaniu wyodrębniono jedynie nieliczne cechy charakterystyczne posocznicy o różnej etiologii.

Wykazano, że zarówno wśród dzieci z sepsą o etiologii Gram – ujemnej jak i Gram – dodatniej, bez względu na rodzaj czynnika etiologicznego dominującym objawem w zakresie zaburzeń temperatury ciała była hipertermia, której częstość oceniono odpowiednio na 82 i 80% a w całej grupie na 81%. Hipotermia była zjawiskiem rzadko występującym – dotyczyła jedynie 4% badanych. Opracowania innych badaczy są w tym względzie zbliżone – częstość gorączki ocenia się na ponad 90% [148, 173], hipotermii nie odnotowuje wcale lub tylko w niewielkim odsetku przypadków [153], nie stwierdzając także różnicy między grupami etiologicznymi [174].

Istotnych różnic między sepsą o etiologii Gram – ujemnej i Gram – dodatniej nie wykazano również w kwestii zaburzeń częstości pracy serca. Dominującym objawem była tachykardia. Bradykardię odnotowano częściej, choć nieistotnie, w grupie pacjentów z sepsą o etiologii Gram – ujemnej. W dostępnym piśmiennictwie brak jest stosownych danych umożliwiających ocenę tych parametrów w odniesieniu do etiologii. Militaru podaje jedynie, że odsetek pacjentów z istotnie zaburzoną częstością pracy serca wynosił 90%, bez zróżnicowania na charakter owych nieprawidłowości [148]. Graves i Rhodes w swoich badaniach podkreślają, że tachykardia jest także dobrym czynnikiem predykcyjnym sepsy, ponieważ w grupie dzieci z sepsą występowała w ponad 90% przypadków, podczas gdy u dzieci bez uogólnionego zakażenia dominująca była normokardia [175]. Pavare i wsp. ocenili częstość współwystępowania tachykardii i gorączki na 54% populacji badanej, nie uwzględniając bradykardii ani zaburzeń pracy serca jako samodzielnego objawu posocznicy [153]. Według Carcillo i wsp. gorączka ma jedynie częściowy wpływ na częstość pracy serca jako objawu sepsy, gdyż każde podwyższenie temperatury ciała o 1°C przyspiesza akcję serca o 10% [176].

Analogicznie wygląda kwestia zaburzeń oddychania wśród dzieci z sepsą. W badanym materiale nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania zaburzeń oddychania, niezależnie od ich rodzaju, w grupach i badanych podgrupach. Ponownie Militaru i wsp. podają, że u 4% pacjentów występują objawy ze strony układu oddechowego, ale nie określają ich charakteru [148]. W innych opublikowanych badaniach nie ma danych dotyczących częstości występowania takich objawów. Określa się jedynie częstość występowania niewydolności oddechowej, która kształtuje się na poziomie 50 – 68% [156, 168].

Częstość występowania zmian skórnych wśród dzieci badanych oceniono na 42%. Wykazano, że zmiany potencjalnie zakażone dominowały w sepsie o etiologii Gram – dodatniej, głównie za sprawą posocznicy gronkowcowych, w których zmiany te występowały

istotnie statystycznie częściej niż w pozostałych grupach. Analogicznie, dla sepsy Gram – ujemnej charakterystyczne były zmiany zakrzepowo – zatorowe, które przeważały statystycznie częściej wśród dzieci z meningokokciami (75%). Zmiany te osiągają niekiedy znaczne nasilenie i wymagają leczenia operacyjnego – oczyszczania ran ze zmian martwiczych, przeszczepów skórnych do amputacji kończyn włącznie [177]. Spośród grupy badanej u jednego dziecka zaistniała potrzeba operacyjnego opracowania rany. Badacze holenderscy wykazali, że wśród dzieci hospitalizowanych w powodu gorączki i zmian zakrzepowych na skórze w 97,5% przypadków za ten stan odpowiada zakażenie *Neisseria meningitidis* [178]. Nielsen i wsp. w analogicznej grupie pacjentów potwierdzili rozpoznanie meningokokcemii jedynie w 15% przypadków [179]. Z drugiej strony, wśród pacjentów z posocznicą meningokokową, częstość występowania takich zmian skórnych Rode i wsp. oceniają na 10 – 33% [177]. Klinkhammer i Colletti w przeglądzie piśmiennictwa przestrzegają przed pochopnym założeniem, że gorączka w skojarzeniu z krwotoczną wysypką oznacza zakażenie meningokokowe, powołując się na liczne badania, w których wykazywano inną etiologię takich objawów [180].

Podkreśla się, że najczęstszą formą zakażeń gronkowcowych u dzieci są zmiany skórne a inwazyjne postaci zakażenia występują sporadycznie [181, 182]. Fridkin i wsp. w wielośrodkowym badaniu, w grupie 1647 pacjentów, gronkowcowe zakażenia skóry i tkanek miękkich stwierdzili u 77% badanych, podczas gdy sepsa dotyczyła jedynie 3% [183]. Flower i wsp. w grupie 244 pacjentów z bakteriami gronkowcową wykazali, że zakażenia skóry są drugim, co do częstości, źródłem zakażenia (37%), zaraz po wewnątrznaczyniowych ciałach obcych. [184]. Rzadko jednak wspomina się na temat charakteru obserwowanych zmian skórnych. Caksen i wsp. w badaniach obejmujących 39 pacjentów z sepsą gronkowcową u 6 opisali manifestację skórną z uwzględnieniem zmian plamisto – grudkowych, wybroczyn i krost [185].

W badanej grupie oceniono także częstość występowania objawów gastroenterologicznych, nie wykazując istotnych różnic między poszczególnymi grupami etiologicznymi. Odsetek pacjentów z takimi objawami, niezależnie od ich rodzaju wyniósł 90%. W tym względzie ponownie w piśmiennictwie dostępne dane są bardzo nieliczne. Występowanie objawów ze strony przewodu pokarmowego Militaru i wsp. ocenili jedynie na 3%, ale brak danych o charakterze tych objawów nie pozwala na dokonanie jakichkolwiek porównań [148]. Nimri i wsp. w grupie 210 dzieci ocenili, że najczęstszymi objawami gastroenterologicznymi w sepsie o źródle w jamie brzusznej są wymioty, dotyczące 90% badanych, oraz biegunka dotycząca 85% dzieci [186]. Bóle brzucha pojawiają się

w piśmiennictwie zwykle w związku z zakażeniami *Neisseria meningitidis* jako przykład atypowej manifestacji meningokokcemii [187].

Poddano ocenie także częstość występowania objawów świadczących o zaburzonej funkcji OUN, występowania ZOMR oraz związku między powyższymi. Dominującym objawem była senność (63%), rzadszymi rozdrażnienie (26%) i drgawki (21%). Nie odnotowano różnic w tym zakresie ani między sepsą Gram – dodatnią i Gram – ujemną, ani między poszczególnymi podgrupami etiologicznymi. Pulatova uzyskała odmienne rezultaty, wykazując istotną różnicę w częstości objawów neurologicznych, z przewagą sepsy o etiologii Gram – dodatniej [174]. Militaru i wsp. ocenili częstość występowania objawów neurologicznych w sepsie jedynie na 14%, ale ponownie bez określenia ich rodzaju [148].

W niniejszym badaniu uzyskano rozpoznanie ZOMR u 27 chorych (32%). Udowodniono, że współistnienie sepsy i ZOMR było istotnie statystycznie częstsze u dzieci z posocznicą meningokokową i sięgnęło 60%. W dostępnym piśmiennictwie taką koincydencję ocenia się na 40% przypadków zakażeń meningokokowych [118]. W obserwacjach Loby – Jakubowskiej i wsp. częstość współrozpoznań sepsy i ZOMR wyniosła 26%, a najczęstszym czynnikiem etiologicznym ZOMR była *Neisseria meningitidis* (16%) [188]. W badaniach indyjskich *Neisseria* zajmowała drugie miejsce, po *Haemophilus influenzae*, wśród czynników etiologicznych ZOMR wśród dzieci do 15 roku życia [189]. Schexnayder ocenił, że objawy takie jak drażliwość, apatia czy splątanie są charakterystyczne dla sepsy wieku dziecięcego i występują niezależnie od współistnienia ZOMR [190]. W niniejszym badaniu wysunięto analogiczne wnioski, choć wykazano także, że drgawki obserwuje się istotnie częściej u dzieci ze współrozpoznanym ZOMR a odsetek ten wynosi 41%. Santos i wsp. ocenili odsetek drgawek w przebiegu ZOMR na 19%, podczas gdy Chavez – Bueno i wsp. postulowali ich występowanie w 1/3 przypadków [191, 192].

Rozróżnienie między sepsą o etiologii Gram – ujemnej i Gram – dodatniej na podstawie elementarnych badań laboratoryjnych poddawane jest w wątpliwość [144, 169, 170]. Podjęto jednak próbę wyselekcjonowania cech charakterystycznych profilu laboratoryjnego dla przypadków sepsy o różnej etiologii.

Wykazano, że nieprawidłowości całkowitej liczby leukocytów krwi obwodowej dotyczyły 88% dzieci badanych. Nie odnotowano jednak różnic ani w wartościach średnich ani we fluktuacjach czasowych leukocytozy w grupach i badanych podgrupach. Pavare i wsp. obserwowali leukocytozę jedynie u 46% pacjentów, Oliveira i wsp. u 55% [153, 160]. Nieliczne badania sugerują, że istnieją różnice w nasileniu leukocytozy zależnie od etiologii posocznicy. Vandijck i wsp. wykazali, że istotnie wyższe poziomy leukocytozy obserwowano

u pacjentów z sepsą wywołaną bakteriami Gram – ujemnymi [193]. Z drugiej strony, badacze francuscy nie odnotowywali w zakresie omawianego parametru żadnych różnic wśród pacjentów z zakażeniami o odmiennej etiologii [194].

Podobne obserwacje poczyniono względem stężeń CRP w posocznicach o różnej etiologii. Wśród dzieci badanych odsetek pacjentów z wartościami CRP powyżej normy referencyjnej, już w chwili przyjęcia do szpitala wynosił 100%. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie średnich stężeń CRP między grupami i podgrupami etiologicznymi, choć stwierdzono, że zmienność w czasie jest cechą indywidualną dla każdej z nich, różniącą się istotnie. W większości dostępnych źródeł podkreśla się wysoką czułość tego parametru w kwestii rozpoznawania uogólnionego zakażenia oraz fakt szybkiego narastania miana w pierwszych godzinach choroby, co tłumaczy dlaczego wysoki odsetek pacjentów z nieprawidłowymi stężeniami był zwykle bliski 100% [153, 194, 195]. Zdania dotyczące potencjalnego związku między wysokością stężeń CRP a mikrobiologicznym aspektem sepsy są jednak podzielone. Sierra i wsp. nie wykazali istotnych różnic w wysokości stężeń CRP między sepsą o etiologii Gram – ujemnej i Gram – dodatniej, podobnie jak zespół badaczy francuskich [194, 195]. Z drugiej strony, Vandijck i wsp. stwierdzili, że pacjenci z posocznicą o etiologii Gram – ujemnej prezentują wyższe wartości CRP [193]. Co więcej, w tym samym opracowaniu badacze poczynili podobne obserwacje jak w tutaj przedstawianym, zwracając uwagę na różnice w zmienności stężeń CRP w czasie, zależne od etiologii. Alexandraki i wsp. również wykazali, że pacjenci z sepsą o etiologii Gram – ujemnej mają dalece wyższe poziomy CRP niż pacjenci z posocznicą Gram – dodatnią [196].

Oznaczenie stężenia PCT wśród badanych dzieci wykonano w 48 przypadkach, z czego w chwili przyjęcia wartości przekraczające normę uzyskano w 96%. Stężenia PCT oznaczano metodą półilościową, ale jak potwierdzają badania metoda, ta wykazuje dużą zbieżność z metodą ilościową [197, 198]. Zaobserwowano, że w pierwszych dwóch dobach hospitalizacji stężenia PCT są istotnie wyższe w grupie pacjentów z sepsą o etiologii Gram – ujemnej, w szczególności w przypadku pacjentów z sepsą wywołaną bakteriami Gram – ujemnymi, innymi niż *Neisseria meningitidis*. Zbliżone rezultaty uzyskali w swoich badaniach Charles i wsp [194]. Stężenia PCT przewyższające wartości referencyjne Pavare i wsp. uzyskali u 73% pacjentów, z czego 18% stanowiły wyniki plasujące się w najwyższym przedziale stężeń, co w porównaniu z 50% odsetkiem w niniejszym badaniu stanowi znaczącą różnicę [153].

Nieprawidłowe wartości PLT uzyskano u 56% pacjentów. Trombocytopenię obserwowano w 31% a trombocytozę w 25% przypadków. Stwierdzono, że nadpłytkowość

występowała istotnie częściej wśród pacjentów z sepsą o etiologii Gram – dodatniej, podczas gdy małopłytkowość charakteryzowała pacjentów z posocznicą o etiologii Gram – ujemnej. Ocenia się, że częstość występowania trombocytopenii w sepsie sięga 35 – 44% i pojawia się ona najczęściej w ciągu 4 pierwszych dni choroby [73]. Nadpłytkowość obserwuje się rzadziej – w 3 – 13% przypadków [199]. Akarsu i wsp. ocenili częstość występowania trombocytopenii w swojej grupie badanej na 39,5% wykazując jednocześnie istotnie częstsze jej występowanie wśród pacjentów z sepsą o etiologii Gram – ujemnej [200]. Denton i Davies w badaniach nad trombocytozą wśród dzieci wykazali, że najczęstszą jej przyczyną są infekcje (74%) a wśród nich 1/3 stanowiły zakażenia *Staphylococcus aureus* [201]. Ciekawych obserwacji dokonali Guida i wsp. w badaniu, które wykazało 54% udział małopłytkowości w sepsie u dzieci oraz, że wśród pacjentów z sepsą Gram ujemną trombocytopenia występuje częściej, że w przypadkach sepsy o etiologii Gram – dodatniej na początku hospitalizacji poziomy PLT są wyższe niż w sepsie Gram – ujemnej, że trombocytopenia w przypadkach sepsy Gram – ujemnej utrzymuje się dłużej i w tej grupie częstsze są także gwałtowne spadki PLT [75].

DIC, wiążący się bezpośrednio z kwestią małopłytkowości, zdiagnozowano w 38% grupy badanej. Wykazano, że DIC występował istotnie częściej wśród pacjentów z sepsą o etiologii Gram – ujemnej i istotnie częściej wśród dzieci z sepsą meningokokową (85%) niż posocznicami o innej etiologii. Generalnie, częstość występowania DIC w sepsie ocenia się na 30 – 50% [202, 203]. Związek między częstością występowania DIC a etiologią sepsy budzi jednak wątpliwości. Bone oraz Levi podają, że częstość rozpoznań DIC w posocznicy o etiologii Gram – ujemnej i Gram – dodatniej jest taka sama [60, 204, 205]. W badaniach Lee i wsp. częstość występowania DIC wśród pacjentów z sepsą o etiologii Gram – ujemnej była ponad dwukrotnie wyższa niż tych z sepsą o etiologii Gram – dodatniej [206]. Podobne obserwacje poczynił Ebrahim [207].

Poddano także ocenie średnie wartości parametrów laboratoryjnych świadczących o wydolności poszczególnych narządów. Jedynym wskaźnikiem różniącym sepsę o etiologii Gram – dodatniej od ujemnej była obecność kwasicy metabolicznej wyrażająca się głębokim niedoborem zasad wśród dzieci z posocznicą Gram – ujemną. Podobne obserwacje trudno jest odnaleźć w dostępnym piśmiennictwie, ale Khassawneh i wsp. ocenili, że kwasica metaboliczna w sepsie Gram – ujemnej jest zjawiskiem dość częstym, sięgającym około 40% przypadków [208].

Śmiertelność w przebiegu ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego ocenia się odpowiednio na 25 – 30 i 40 – 70% [14, 145, 169]. Pewne dane wskazują, że śmiertelność

w grupie pediatrycznej jest nieco niższa i waha się w przedziale 8 – 13,5% w przypadku sepsy, przez około 40% śmiertelność w MODS i 60% we wstrząsie septycznym [14, 157, 158, 166, 168]. W badanym materiale śmiertelność wyniosła 6% (n=5), ale relatywnie mała liczba pacjentów oraz brak uwzględnienia dzieci hospitalizowanych w OIT, nakazują zachowanie ostrożności w wyciąganiu wniosków. Nie wykazano różnic między dziećmi zmarłymi a wyleczonymi pod względem etiologii sepsy, wieku i rozkładu płci. Oda i wsp., Opal i wsp. oraz Bone podają, że odsetek śmiertelności wśród pacjentów z sepsą o etiologii Gram – ujemnej jest wyższy w porównaniu z Gram – dodatnią [154, 169, 204]. Watson i wsp. wykazali różnice w zakresie częstości występowania zgonów w zależności od wieku pacjentów, ale jedynie przy porównaniu noworodków z dziećmi starszymi, wśród których częstość ta była nieznacznie wyższa [14]. Wśród dzieci zmarłych, w porównaniu z wyleczonymi, istotnie częściej obserwowano występowanie wstrząsu septycznego (60% vs 7,5%) i MODS (80% vs 18,75%). Kutko i wsp. w swoich badaniach wykazali, że wśród dzieci zmarłych w przebiegu wstrząsu septycznego MODS występował ze 100% częstością [158]. Duke i wsp. obserwowali, że w grupie dzieci z MODS 64% z nich zmarło w ciągu 48h okresu obserwacji, podczas gdy 95% grupy bez MODS przeżyło [172]. Większość dostępnych danych wskazuje, że śmiertelność w przebiegu MODS zależy m.in. od liczby niewydolnych narządów i układów. Wśród dzieci zmarłych z badania tutaj omawianego odnotowano istotnie częstsze występowanie dysfunkcji 4 i więcej narządów w porównaniu z dziećmi wyleczonymi. W badaniu Khan i wsp. odsetek dzieci z dysfunkcją 4 narządów wynosił 20% a z dysfunkcją 5 – 12%. Śmiertelność wynosiła odpowiednio 44 i 75% [156]. Bestati i wsp. swoje badania oparli na ocenie MODS według skali punktowej PELOD i również wykazali, że istnieje dodatnia korelacja między liczbą dysfunkcji narządowych a śmiertelnością [209]. Wykazali ponadto, że najwyższą śmiertelność obserwuje się wśród pacjentów z niewydolnością układu krążenia, następnie układu oddechowego i wątroby.

Porównanie objawów klinicznych sepsy w grupach pacjentów zmarłych i wyleczonych wykazała, że wśród dzieci zmarłych częściej obserwuje się bradykardię i *bradypnoe*, ale problemy te są poruszone w innych badaniach sporadycznie. Carcillo i wsp. ocenili, że częstość pracy serca powyżej 150 ud/min dla dzieci i powyżej 160 ud/min dla niemowląt oraz częstość pracy oddechowej powyżej 50 oddechów/min dla dzieci i 60 oddechów/min dla niemowląt są związane z podwyższonym ryzykiem zgonu i rozwoju wstrząsu septycznego [176]. Goldstein z kolei podkreśla, że bradykardia może być objawem SIRS u noworodków, ale nie u starszych dzieci, u których jest objawem występującym w terminalnej fazie choroby, co odnotowano w niniejszym badaniu [5].

Podobnie porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych w grupie pacjentów zmarłych i wyleczonych wykazała niewiele odmienności. Między innymi, nie wykazano istotnych różnic między tymi grupami w zakresie parametrów obrazujących reakcję zapalną organizmu. Odmiennie wnioski przedstawili Oliveira i wsp. wykazując, że odchylenia w całkowitej liczbie leukocytów częściej dotyczą pacjentów, którzy nie przeżywają sepsy, oraz że bardzo wysokie wartości WBC są skojarzone z ryzykiem zgonu, podczas gdy prawidłowa liczba WBC rokuje pomyślnie [210]. Podobnie do kwestii leukocytozy, w przypadku stężeń PCT również nie wykazano różnic między dziećmi zmarłymi i wyleczonymi. Jednakże badania Hatherill'a i wsp. pokazują, że niekiedy stężenia PCT przy przyjęciu do szpitala są wyższe w grupie pacjentów zmarłych [211]. Han i wsp. wykazali ponadto, że utrzymujące się wysokie poziomy stężenie PCT wśród dzieci z sepsą bakteryjną są także wskaźnikiem złej prognozy [212]. Również stężenia CRP w omawianym badaniu nie różniły się istotnie wśród dzieci zmarłych i wyleczonych. Podobne rezultaty uzyskali badacze hiszpańscy w grupie dzieci z sepsą meningokokową [213]. Z drugiej strony Romagnoli i wsp. wykazali, że w początkowym okresie choroby dzieci, które nie przeżyły, miały istotnie wyższe stężenia CRP niż te, które ocalały [214]. Badania Lobo i wsp. także wykazały, że pacjenci zmarli w przebiegu sepsy mieli wyższe poziomy stężenie CRP w porównaniu do tych, którzy przeżyli a także, że w grupie pacjentów z najwyższymi poziomami CRP pacjentów zmarłych charakteryzowało niższe tempo obniżania się stężeń w porównaniu z ozdowieńcami [215].

W niniejszym badaniu poziomy PLT między dziećmi zmarłymi a wyleczonymi nie różniły się istotnie. W chwili przyjęcia do szpitala troje, z pięciorga zmarłych, prezentowało trombocytopenię, dwoje trombocytozę. Wśród czworga, przed śmiercią obserwowano nagły spadek liczby PLT. W chwili zakończenia hospitalizacji poziom PLT wśród dzieci zmarłych był niższy niż wśród ozdowieńców. Większość badaczy jest zgodna co do tego, że małopłytkowość jest w sepsie czynnikiem złym rokowniczo. W badaniach Lee i wsp. pacjenci zmarli prezentowali niższe poziomy PLT w porównaniu z wyleczonymi [206]. Agrawal i wsp. w grupie 134 dzieci dokonali podobnych obserwacji wykazując, że śmiertelność w grupie dzieci z trombocytopenią była dwukrotnie większa niż wśród pacjentów bez takich zaburzeń [216].

DIC rozpoznano wyłącznie u jednego zmarłego pacjenta. Lee i wsp. w swojej grupie badanej uzyskali dwukrotnie większą częstość występowania DIC u pacjentów zmarłych niż u wyleczonych, ale dane te nie były istotne statystycznie i nie pozwoliły na uznanie DIC za czynnik niekorzystny prognostycznie [206]. Khemani i wsp. w oparciu o skalę ciężkości DIC

wykazali, że wraz ze wzrostem ciężkości DIC wzrasta także odsetek niepowodzeń terapeutycznych i zejść śmiertelnych [217].

Analiza parametrów świadczących o wydolności poszczególnych narządów wykazała niewiele różnic między pacjentami zmarłymi i wyleczonymi. Stwierdzono jedynie istotną zależność między tymi grupami w zakresie wybranych parametrów gazometrycznych. U pacjentów zmarłych obserwowano częściej obserwowano kwasicę z niskimi wartościami pH i znacznym niedoborem zasad a także wyższe wartości prężności dwutlenku węgla. Wielu badaczy zwraca uwagę na związek między kwasicą mleczanową i śmiertelnością, ale w badanej grupie stężenia mleczanów oznaczono jedynie u kilkunastu pacjentów, co ogranicza możliwość wysunięcia stosownych wniosków [218, 219]. Dostępne są jednak również dane dotyczące kwasicy metabolicznej u chorych z sepsą i jej wpływu na śmiertelność. W badaniu Noritomi i wsp. uzyskano wyniki analogiczne do tutaj omawianych – w grupie pacjentów zmarłych wykładniki kwasicy były bardziej nasilone w porównaniu z grupą pacjentów wyleczonych [220].

Podsumowując, wyniki tej pracy w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa wskazują, że w przebiegu sepsy u dzieci nadal dochodzi do zaburzeń funkcji wielu narządów i układów, których nasilenie może prowadzić do zejścia śmiertelnego.

8. WNIOSKI

1. Do najczęstszych objawów sepsy w grupie pediatrycznej należą: gorączka, tachykardia oraz zaburzenia zachowania.
2. Przebieg kliniczny sepsy wywołanej różnymi drobnoustrojami jest zbliżony i na jego podstawie nie można wyrokować o jej etiologii.
3. Przebieg kliniczny sepsy wywołanej bakteriami Gram – ujemnymi jest cięższy, co wyraża się częstszym występowaniem wstrząsu septycznego i zespołu niewydolności wielonarządowej z tendencją do zajmowania układu krążenia, nerek i ośrodkowego układu nerwowego.
4. Współczesne metody diagnostyki molekularnej zwiększają odsetek rozpoznań etiologicznych w sepsie i powinny stać się stałym elementem procesu diagnostycznego.
5. W powszechnym użyciu brakuje markera laboratoryjnego różnicującego między sepsą o etiologii Gram – dodatniej i Gram – ujemnej.
6. W ocenie ryzyka zgonu należy brać pod uwagę: bradykardię, *bradypnoe*, wstrząs septyczny, MODS z zajęciem 4 i więcej narządów, w szczególności układu krążenia, oddechowego i OUN, nasiloną kwasicę metaboliczną oraz postępującą trombocytopenię.

9. STRESZCZENIE

Sepsa jest jedną z najcięższych patologii człowieka, dotyczącą także grupy pediatrycznej. Zgodnie z aktualnie obowiązującą definicją posocznica jest układową reakcją zapalną organizmu na wniknięcie czynnika infekcyjnego. Charakteryzuje się dużą dynamiką rozwoju objawów – od uogólnionej reakcji zapalnej do, zagrażającego bezpośrednio życiu, wstrząsu septycznego. Wysoka śmiertelność, znaczące ryzyko powikłań, wysokie koszty leczenia sprawiają, że duży nacisk kładzie się na wczesne rozpoznanie choroby i wdrożenie agresywnego leczenia. Nieodzownym elementem procesu diagnostyczno – terapeutycznego jest znajomość bogatej symptomatologii posocznicy w grupie pediatrycznej oraz laboratoryjnych uwarunkowań przebiegu reakcji zapalnej w sepsie o różnej etiologii. Relatywnie mała ilość danych dotyczących klinicznego przebiegu sepsy w stosunku do badań poświęconych jej patogenezie, tym bardziej uzasadnia celowość podjętego tutaj opracowania.

Badaniem objęto 85 dzieci z rozpoznaną sepsą, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2005 – 2010. Warunkiem włączenia do badania było stwierdzenie objawów uogólnionego zakażenia spełniającego kryteria rozpoznania SIRS oraz określenie rodzaju czynnika etiologicznego. Rozpoznanie SIRS, a w dalszym etapie badań także ciężkiej sepsy i MODS, ustalano w oparciu o zmodyfikowane dla grupy pediatrycznej kryteria opracowane przez Goldsteina i wsp [5]. W celu dokładnej analizy badaną populację podzielono na grupy i podgrupy zależnie od rodzaju wyizolowanego czynnika etiologicznego. Utworzono 45 – osobową grupę 1 (posocznica o etiologii Gram – dodatniej) i 40 osobową grupę 2 (posocznica o etiologii Gram – ujemnej). W ich obrębie wyszczególniono 25 osobową podgrupę dzieci z sepsą gronkowcową (podgrupa A) i 20 osobowe podgrupy dzieci z sepsą paciorkowcową (grupa B), meningokokową (podgrupa C) i inną niż meningokokową sepsą Gram – ujemną (podgrupa D). Celem pracy była próba scharakteryzowania obrazu klinicznego i laboratoryjnego sepsy w odniesieniu do rodzaju czynnika sprawczego oraz wytypowanie czynników ryzyka zgonu. Poddano analizie najczęstsze objawy kliniczne towarzyszące posocznicy, wyniki badań mikrobiologicznych zdążające do rozpoznania etiologii oraz wrót zakażenia a także rezultaty badań laboratoryjnych oceniające stan zapalny i wydolność narządów.

Ocena klinicznego przebiegu posocznicy wśród dzieci wykazała, że mimo różnorodności jej objawów nie są one zależne od etiologii. Sepsa Gram – dodatnia i Gram –

ujemna wywołuje ze zbliżoną częstością zarówno objawy ogólnoustrojowe jak i wynikające z dysfunkcji poszczególnych narządów. Najczęściej odnotowywanymi objawami były gorączka, tachykardia i zaburzenia zachowania. Różnic w przebiegu klinicznym wyznaczono niewiele. Stwierdzono między innymi, że charakter zmian skórnych może sugerować rozpoznanie etiologiczne, ale sama częstość występowania takich objawów jest stosunkowo niewielka. Elementem różnicującym między grupami etiologicznymi była również częstość występowania wstrząsu septycznego i zespołu niewydolności wielonarządowej, która nakazuje wnioskować, że posocznica o etiologii Gram – ujemnej przebiega ciężiej niż Gram – dodatnia.

Analiza wyników badań mikrobiologicznych wykazała, że standardowe metody izolacji drobnoustrojów są niewystarczające i należy w procesie diagnostycznym sięgać po nowocześniejsze metody molekularne. Ponadto stwierdzono, że wytypowanie potencjalnych wrót zakażenia uogólnionego pozwala z dużym prawdopodobieństwem wnioskować o etiologii sepsy.

Na podstawie oceny stopnia nasilenia stanu zapalnego wykazano, że brakuje w powszechnym użyciu markera laboratoryjnego, który umożliwiłby prognozowanie, co do etiologii sepsy. Analiza średnich wartości leukocytozy i CRP nie wykazała różnic między grupami o różnej etiologii sepsy. Ocena przedziałów stężeń PCT sugeruje, że stan zapalny w sepsie o etiologii Gram – ujemnej narasta szybciej, ale brak informacji o bezwzględnych wartościach tego parametru ogranicza możliwość wyciągania wniosków.

Odsetek zgonów w badanej grupie wyniósł 6% i był niezależny od rodzaju grupy etiologicznej. Dokonano porównania przebiegu klinicznego sepsy i profilu badań laboratoryjnych wśród dzieci zmarłych i wyleczonych. Na tej podstawie wywnioskowano, że niekorzystnymi rokowniczo czynnikami są: bradykardia, *bradypnoe*, wymioty, wstrząs septyczny, zespół niewydolności wielonarządowej z zajęciem 4 i więcej narządów, w szczególności układu krążenia, oddechowego i OUN, nasilona kwasica metaboliczna oraz gwałtownie postępująca trombocytopenia.

ABSTRACT

Sepsis is one of the most severe human pathologies, affecting also the pediatric group. According to the current definition, sepsis is a systemic inflammatory response of the body to the penetration of an infectious agent. It is characterized by high dynamics of symptom development – from the systemic inflammatory response to the directly life-threatening septic shock. Due to high mortality, significant risk of complications and high cost of treatment, the significance of an early diagnosis and implementation of aggressive treatment is strongly emphasized. In the diagnostic and therapeutic process it is indispensable to know the rich symptomatology of sepsis in the pediatric group and the laboratory conditions of the course of the inflammatory response in sepsis of various etiology. The relatively small amount of data on the clinical course of sepsis in relation to research on its pathogenesis even more justifies the elaboration undertaken herein.

The study involved 85 children diagnosed with sepsis and hospitalized in the Department of Infectious Diseases and Child Neurology of the Poznan University of Medical Sciences in 2005 – 2010. The conditions for inclusion in the study involved reported symptoms of systemic infection, meeting the diagnostic criteria for SIRS, and the identification of an etiologic agent. The diagnosis of SIRS, and in a later stage of the study of severe sepsis and MODS, was based on criteria modified for the pediatric group and developed by Goldstein et al [5]. For a thorough analysis, the population studied was divided into groups and subgroups depending on an isolated etiologic factor. A 45 – person group 1 (Gram – positive sepsis) and a 40 – person group 2 (Gram – negative sepsis) were formed. Within them, a 25 – person subgroup of children with staphylococcal sepsis (subgroup A) and 20 – person subgroups of children with streptococcal sepsis (group B), meningococcal sepsis (subgroup C) and non – meningococcal Gram – negative sepsis (subgroup D) were distinguished. The aim of this study was to characterize the clinical and laboratory sepsis in relation to the type of causative factor, and predict mortality risk factors. The most common clinical symptoms accompanying sepsis, the results of microbiological tests aimed at diagnosing the etiology and the portal of entry, as well as the results of laboratory tests assessing inflammation and the efficiency of organs were analysed.

The evaluation of clinical sepsis among children has showed that despite the diversity of its symptoms, they are not dependent on etiology. Both Gram – positive sepsis and Gram –

negative sepsis with similar frequency cause systemic symptoms as well as those resulting from dysfunction of individual organs. The most commonly reported symptoms included fever, tachycardia, and abnormal behaviour. Few differences in the clinical course were distinguished. It has been stated, *inter alia*, that the nature of skin lesions may suggest the etiological diagnosis, but the incidence of such symptoms is relatively small. The element differentiating between etiologic groups was also the incidence of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome, which requires the conclusion that Gram – negative sepsis is more severe than Gram – positive sepsis.

The analysis of the microbiological test results has showed that the standard methods for the isolation of microorganisms are inadequate and so we should reach for more modern molecular methods in the diagnostic process. Moreover, it has been concluded that the identification of a potential portal of entry for systemic infection can with high probability imply the etiology of sepsis.

The evaluation of the inflammation severity has showed that a laboratory marker should be commonly used as it would allow prediction as to the etiology of sepsis. The analysis of the mean baseline WBC and CRP showed no difference between groups with different etiologies of sepsis. The assessment of PCT concentration ranges suggests that inflammation in Gram – negative sepsis grows faster, but no information on the absolute values of this parameter limits the possibility of drawing conclusions.

The proportion of deaths in the group studied was 6% and was independent of the type of etiologic group. The clinical course of sepsis and the laboratory test profile among dead and cured children were compared. On this basis it has been concluded that the adverse prognostic factors are: bradycardia, *bradypnoe*, vomiting, septic shock, multiorgan dysfunction syndrome with involvement of four or more organs, in particular, the cardiovascular, nervous systems, severe metabolic acidosis and rapidly progressive thrombocytopenia.

10. PIŚMIENNICTWO

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644 – 1655.
2. Brill R, Goldstein B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 6 – 8.
3. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17: 389 – 393.
4. Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497 – 508.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2 – 8.
6. Bone RC, Sprung CL, Shibald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20: 724 – 726.
7. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members. Clinical practice variables for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30: 1365 – 1378.
8. Godala M, Szatko F. Zgłaszalność chorób zakaźnych. Cz. I . Ocena świadomości lekarzy dotycząca zgłaszania chorób zakaźnych do inspekcji sanitarnej. *Probl Hig Epidemiol* 2010; 91: 198 – 205.
9. Kübler A, Durek G, Zamirowska A i wsp. Severe sepsis in Poland – results of internet surveillance of 1043 cases. *Med Sci Monit* 2004; 10: 635 – 641.
10. Kübler A, Mayzner – Zawadzka E, Durek G i wsp. Częstość występowania sepsy w oddziałach intensywnej terapii w Polsce. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2007; 2: 90 – 94.
11. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny: Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku. Warszawa 2011.
12. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546 – 1554.
13. Black RE , Cousens S, Johnson HL et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *The Lancet* 2010; 375: 1969 – 1987.
14. Watson RS, Carcillo JA, Linde – Zwirble WT et al. The Epidemiology of Severe Sepsis in Children in the United States. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 695 – 701.
15. Karpel E. Mediators ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej – znaczenie w praktyce klinicznej intensywnej terapii. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2001; 3: 181 – 190.

16. Płusa T. Patomechanizm i klinika sepsy. *Przew Lek* 2008; 1: 192 – 194.
17. Kłuciński P, Martirosian G. Rola cytokin i receptorów molekularnych wzorców patogenów w sepsie. *Przeł Epidemiol* 2005; 59: 695 – 701.
18. Mierzchała M, Lipińska – Gediga M, Durek G. Rola LBP w transdukcji sygnału indukowanego LPS i w modulacji odpowiedzi układu immunologicznego. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15: 127 – 134.
19. Kumar S, Rizvi M. Prognostic serum tumor necrosis factor-alpha in paediatric patients with sepsis. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3: 437 – 441.
20. Fioretto JR, Martin JG, Kurokawa CS et al. Interleukin – 6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock. *Cytokine* 2008; 43: 160 – 164.
21. Lipińska – Gediga M, Durek G, Mierzchała M, Kustrzycki W. Zastosowanie IL-10 w monitorowaniu zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) wywołanej czynnikiem zróżnicowanym przyczynowo i czasowo. *Adv Clin Exp Med* 2004, 13: 427 – 433.
22. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235 – 243.
23. Shafazand S, Weinacker AB. Improving Utilization and Yield Blood Cultures in the Critical Care Unit. *Chest* 2002; 122: 1727 – 1736.
24. Dzierżanowska D, Pawijska A, Semczuk K, Piegdoń G. ABC zabiegów diagnostycznych i leczniczych w pediatrii. Odcinek 21: Pobieranie krwi na posiew. *Medycyna Praktyczna Pediaatria* 2003; 03: 80 – 84.
25. Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR. Guidelines on blood cultures. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43: 347 – 349.
26. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444 – 465.
27. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17 – 60.
28. McGowan K, Foster J, Coffin S. Outpatient pediatric blood cultures: time to positivity. *Pediatrics* 2000; 106: 251 – 255.
29. Eigner U, Schmid A, Wild U et al. Analysis of the Comparative Workflow and Performance Characteristics of the VITEK 2 and Phoenix Systems. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3829 – 3834.
30. Krisher KK, Gibb P, Corbett S, Church D. Comparison of the BacT/Alert PF Pediatric FAN Blood Culture Bottle with the Standard Pediatric Blood Culture Bottle, the Pedi-BacT. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2880 – 2883.
31. Kübler A i wsp. Oficjalne Pismo Naukowe Polskiej Grupy ds Sepsy Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii – Stowarzyszenia „Pokonać sepsę”, Sekcji Zakażeń Chirurgicznych Towarzystwa Chirurgów Polskich, Afiliowane czasopismo naukowe Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej; *Sepsis* 2011; 4: 1 – 33.

32. Barenfanger J, Drake C, Kacich G. Clinical and Financial Benefits of Rapid Bacterial Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1415 – 1418.
33. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 56 – 93.
34. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN et al. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16: 18 – 22.
35. Pfäfflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Anal Bioanal Chem* 2009; 393: 1473 – 1480.
36. Paradowski M, Szablewski M, Piętas S, Majda J. Zaburzenia biochemiczne u chorych z zespołem uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) i sepsą. Cz. I. Zaburzenia biochemiczne u chorych z sepsą. *Przegl Epidemiol* 2005; 59: 865 – 872.
37. Ng P. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 229 – 235.
38. Engle WD, Rosenfeld CR, Mouzinho A et al. Circulating neutrophils in septic preterm neonates: Comparison of two reference ranges. *Pediatrics* 1997; 99: E 10.
39. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979; 95: 89 – 98.
40. Caldas JP, Marba ST, Blotta MH et al. Accuracy of white blood cell count, C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha for diagnosing late neonatal sepsis. *J Pediatr* 2008; 84: 536 – 542.
41. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 362 – 366.
42. Stathakis T, Acworth JP, Barnett AG. Prediction tool for bacteraemia in children aged 3–36 months. *Emerg Med Australas* 2007; 19: 353 – 358.
43. Baltimore RS. Neonatal Sepsis Epidemiology and Management. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 723 – 740.
44. Sikora JP, Kwiatkowska R. Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C – reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce i monitorowaniu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej. *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10: 63 – 68.
45. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235 – 243.
46. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448 – 454.

47. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 95 – 100.
48. Døllner H, Vatten L, Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 1251 – 1257.
49. Khassawneh M, Hayajneh WA, Kofahi H et al. Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M. *Scand J Immunol* 2007; 65: 171 – 175.
50. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998; 102: E 41.
51. Rey C, Los Arcos M, Concha A et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007; 33: 477 – 484.
52. Paradowski M, Szablewski M, Piętas S. Zaburzenia biochemiczne w przebiegu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) i sepsy. Cz. II. Laboratoryjne markery wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu sepsy. *Przegl. Epidemiol* 2006; 60: 617 – 625.
53. Nijsten MW, Olinga P, The TH et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 458 – 461.
54. Dandona P, Nix D, Wilson MF et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605 – 1608.
55. Hryckiewicz K, Juszczak J, Samet A i wsp. Prokalcytonina jako marker diagnostyczny zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej SIRS i posocznicy. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 7 – 15.
56. Chiesa C, Panero A, Rossi N et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664 – 672.
57. López Sastre JB, Pérez Solís D, Roqués Serradilla V et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006; 6: 16.
58. Carvalho PRA, Feldens L, Seitz EE. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 2005; 81: 2 – 8.
59. Windyga J. Rozsiane krzepnięcie śródnaczyniowe w przebiegu posocznicy: patofizjologia, rozpoznawanie i leczenie. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2003; 36: 126 – 131.
60. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004; 124: 567 – 576.
61. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1343 – 1348.

62. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005; 131: 417 – 430.
63. Esmon CT. Role of coagulation inhibitors in inflammation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 51 – 56.
64. Stouthard JML, Levi M, Hack CE et al. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost* 1996; 76: 738 – 742.
65. Van der Poll T, Buller HR, ten Cate H et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322: 1622 – 1627.
66. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001; 27: 657 – 666.
67. Hamilton D, Harris MD, Foweraker J, Gresham GA. Waterhouse-Friderichsen syndrome as a result of non-meningococcal infection. *J Clin Pathol* 2004; 57: 208 – 209.
68. Adem PV, Montgomery CP, Husain AN et al. Staphylococcus aureus Sepsis and the Waterhouse–Friderichsen Syndrome in Children. *N Engl J Med* 2005; 353: 1245 – 1251.
69. Mammen EF. The haematological manifestations of sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 17 – 24.
70. Francois B, Trimoreau F, Vignon P et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 1997; 103: 114 – 120.
71. Modanlou HD, Ortiz OB. Thrombocytopenia in neonatal infection. *Clin Pediatr* 1981; 20: 402 – 407.
72. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000; 28: 451 – 457.
73. Levi M. Platelets in sepsis *Hematology.* 2005; 10: 129 – 131.
74. Shyamala KV, Subbalakshmi NK, Raghuvvera K. Role of platelet count and CRP level in g negative versus Gram positive bacterial sepsis in low birth weight neonates. *Journal of Chinese Clinical Medicine* 2010; 5: 474 – 479.
75. Guida JD, Anette MK, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet Count and Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: Is There an Organism-Specific Response? *Pediatrics* 2003, 111: 1411 – 1415.
76. Haeney MR. The role of the complement cascade in sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 41 – 46.
77. Klaska I, Nowak JZ. Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii. *Postepy Hig Med Dosw* 2007; 61: 167 – 177.
78. Markiewski MM, DeAngelis RA, Lambris JD. Complexity of complement activation in sepsis. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 2245 – 2254.

79. Stöve S, Welte T, Wagner TO et al. Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3: 175 – 183.
80. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 740 – 780.
81. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359 – 395.
82. Bhide SS. Recurrent meningitis in a family with C3 deficiency. *Indian Pediatr* 2006; 43: 269 – 270.
83. Grimnes G, Beckman H, Lappegård KT et al. Recurrent meningococcal sepsis in a presumptive immunocompetent host shown to be complement C5 deficient-a case report. *APMIS* 2011; 119: 479 – 484.
84. Matuschak GM, Henry KA, Johanns CA, Lechner AJ. Liver-lung interactions following *Escherichia coli* bacteremic sepsis and secondary hepatic ischemia/reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1002 – 1009.
85. Dhainaut JF, Marin N, Mignon A, Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med* 2001; 29: 42 – 47.
86. Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure. *Anat Rec* 2008; 291: 714 – 720.
87. Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Küpfper cells). *Eur J Biochem* 1990; 192: 245 – 261.
88. Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician* 1999; 59: 2223 – 2230.
89. Koskinas J, Gomatos IP, Tiniakos DG et al. Liver histology in ICU patients dying from sepsis: a clinico-pathological study. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1389 – 1393.
90. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007; 45: 230 – 241.
91. Freire KMS, Bresolin NL, Farah ACF et al. Acute kidney injury in children: incidence and prognostic factors in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010; 22: 166 – 174.
92. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *Engl J Med* 2004; 351: 159 – 169.
93. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008; 28: 436 – 446.
94. Stapleton FB, Jones DP, Green RS. Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 314 – 320.
95. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028 – 1035.
96. Chapman SJ, Khor CC, Vannberg FO et al. Genetic Polymorphisms and Invasive Pneumococcal Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 181 – 187.

97. Sundararajan V, Korman T, Macisaac C et al. The microbiology and outcome of sepsis in Victoria, Australia. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 307 – 314.
98. D'Angio CT, McGowan KL, Baumgart S, St Geme J, Harris MC. Surface colonization with coagulase-negative staphylococci in premature neonates. *J Pediatr* 1989; 114: 1029 – 1034.
99. Venkatesh MP, Placencia F, Weisman LE. Coagulase-Negative Staphylococcal Infections in the Neonate and Child: An Update. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17: 120 – 127.
100. Chen CJ, Hsu KH, Lin TY. Factors Associated with Nasal Colonization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* among Healthy Children in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 131 – 137.
101. Horowitz IN, Baorto E, Cirillo T, Davis J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a pediatric intensive care unit: Risk factors. *Am J Infect Control* 2012; 40: 118 – 122.
102. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 147 – 155.
103. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933; 57: 571 – 595.
104. Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER. Group A Streptococci Among School-Aged Children: Clinical Characteristics and the Carrier State. *Pediatrics* 2004; 114: 1212 – 1219.
105. Luca-Harari B, Ekelund K, van der Linden M et al. Clinical and Epidemiological Aspects of Invasive *Streptococcus pyogenes* Infections in Denmark during 2003 and 2004. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 79 – 86.
106. Green NM, Zhang S, Porcella SF et al. Genome sequence of a serotype M28 strain of group a streptococcus: potential new insights into puerperal sepsis and bacterial disease specificity. *J Infect Dis* 2005; 192: 760 – 770.
107. Kociszewska-Najman B, Oslislo A, Szymusik I, Pietrzak B, Jabiry-Zieniewicz Z. Śródporodowa profilaktyka zakażeń paciorkowcami grupy B– doświadczenia własne. *Ginekol Pol* 2010; 81: 913 – 917.
108. Verani JR, McGee L, Schrag SJ et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1 – 36.
109. Kotarski J, Heczko PB, Lauterbach R, Niemiec T, Leszczyńska-Gorzela B. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków. *Ginekol Pol* 2008; 79: 221 – 223.
110. Kaczała M, Kopron K, Gmyrek J, Giedrys – Kalemba S. Kolonizacja (zakażenie) dróg oddechowych u chorych leczonych ambulatoryjnie w latach 2000-2005. *Pol Merk Lek* 2008; 141: 195 – 201.

111. Cardozo DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade AL. Et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *J Med Microbiol* 2008; 57: 185 – 189.
112. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000; 342: 681 – 699.
113. Levine OS, Farley M, Harrison LH et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America. *Pediatrics* 1999; 103: E 28.
114. Roger T, Froidevaux C, Le Roy D et al. Protection from lethal gram-negative bacterial sepsis by targeting Toll-like receptor 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2348 – 2352.
115. Graham PL 3rd, Begg MD, Larson E et al. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 113 – 117.
116. Skoczyńska A, Kadłubowski M, Hryniewicz W. Zasady postępowania w przypadku zakażeń ośrodkowego układu nerwowego w przypadkach wywołanych przez *N. meningitidis* i inne drobnoustroje. Warszawa, Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Diagnostyki Bakteryjnych Zakażeń Ośrodkowego Układu Nerwowego (KOROUN), GIS, 2004.
117. Faye A, Mariani-Kurkdjian P, Taha MK. Clinical Features and Outcome of Pediatric *Neisseria meningitidis* Serogroup W135 Infection: A Report of 5 Cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1635 – 1637.
118. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child* 2003; 88: 601 – 607.
119. Sikora JP, Chlebna-Sokół D, Kwiatkowska R, Sikora A. Etiologia i ocena ciężkości posocznicy u noworodków i niemowląt w I kwartale życia. *Przeegl Epidemiol* 2008; 38: 273 – 277.
120. Brito DV, von Dolinger EJ, Abdallah VO, Darini AL, Gontijo Filho PP. Two outbreaks of mixed etiology associated with central venous catheters inserted by phlebotomy in critical neonates. *Braz J Infect Dis* 2009; 13: 177 – 182.
121. Noble WC. Skin microbiology: coming of age. *J Med Microbiol* 1984; 17: 1 – 12.
122. Costa SF, Miceli MH, Anaissie EJ. Mucosa or skin as source of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia? *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 278 – 286.
123. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 1999; 473: 11 – 30.
124. Sheridan RL. Sepsis in pediatric burn patients. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 112 – 119.
125. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN et al. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5721 – 5732.
126. Dibaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Enteric microbial flora, bacterial overgrowth, and short-bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 11 – 20.

127. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J Med* 1992; 23: 217 – 244.
128. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA* 2001; 285: 413 – 420.
129. Cope MB, Allison DB. Critical review of the World Health Organization's (WHO) 2007 report on evidence of the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analysis with respect to obesity. *Obes Rev* 2008; 9: 594 – 605.
130. Kotiw M, Zhang GW, Daggard G et al. Late-onset and recurrent neonatal Group B streptococcal disease associated with breast-milk transmission. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 251 – 256.
131. Olvera WJ, Bondb DW, Boswellec TC, Watkinb SL. Neonatal group B streptococcal disease associated with infected breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: 48 – 49.
132. Widger J, O'Connell NH, Stack T. Breast milk causing neonatal sepsis and death. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1796 – 1798.
133. Wang LY, Chen CT, Liu WH, Wang YH. Recurrent neonatal group B streptococcal disease associated with infected breast milk. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46: 547 – 549.
134. Robinson J. Colonization and infection of the respiratory tract: What do we know? *Paediatr Child Health* 2004; 9: 21 – 24.
135. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet* 2009; 374: 903 – 911.
136. Ghaffer F, Friedland IR, McCrackern GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 638 – 646.
137. Hoberman A, Chao HP, Keller DM et al: Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123: 17 – 23.
138. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* 2003; 49: 71 – 82.
139. Langley JM. Defining urinary tract infection in the critically ill child. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 25 – 29.
140. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858 – 873.
141. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA. Early Reversal of Pediatric-Neonatal Septic Shock by Community Physicians Is Associated With Improved Outcome. *Pediatrics* 2003; 112: 793 – 799.
142. Plusa T, Targowski T. Postępowanie u chorych na sepsę. *Pol Merk Lek* 2008; 24: 33 – 35.
143. So K, Fok T, Ng P, Wong W, Cheung K. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: 43 – 46.
144. Leaver S, Burke Gaffney A, Evans TW. Gram-positive and Gram-negative Sepsis: Two Disease Entities? *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2008; 10: 395 – 403.

145. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin* 2003; 19: 413 – 440.
146. Bindl L, Buderus S, Dahlem P et al. Gender-based differences in children with sepsis and ARDS: the ESPNIC ARDS Database Group. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1770 – 1773.
147. Barrow RE, Przkora R, Hawkins HK et al. Mortality related to gender, age, sepsis, and ethnicity in severely burned children. *Shock* 2005; 23: 485 – 487.
148. Militaru M, Martinovici D. Our experience in pediatric sepsis. *Jurnalul Pediatrului* 2005; 8: 26 – 31.
149. Schröder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 1998; 133: 1200 – 1205.
150. Adrie C, Azoulay E, Francois A et al. Influence of Gender on the Outcome of Severe Sepsis: A Reappraisal. *Chest* 2007; 132: 1786 – 1793.
151. Angele MK, Frantz MC, Chaudry IH. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches. *Clinics (Sao Paulo)* 2006; 61: 479 – 488.
152. Watson RS, Carcillo JC. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 3 – 5.
153. Pavare J, Grope I, Eihvalde L, Gardovska D. Diagnostic Markers for Identifying Sepsis in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *BMC Pediatrics* 2009, 3: 1 – 7.
154. Oda K, Matsuo Y, Nagai K et al. Sepsis in children. *Pediatrics International* 2000; 42: 528 – 533.
155. Al-Hasan MN, Huskins WC, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Epidemiology and outcome of Gram-negative bloodstream infection in children: a population-based study. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 791 – 796.
156. Khan MR, Maheshwari PK, Masood K, Qamar FN, Haque AU. Epidemiology and Outcome of Sepsis in a Tertiary Care PICU of Pakistan. *Indian J Pediatr* In press 2012.
157. Levy I, Leibovici L, Drucker M et al. A prospective study of Gram-negative bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 117 – 122.
158. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 333 – 337.
159. Villegas D, Echandía CA. Factors associated with mortality through sepsis syndrome in children 31 days to 14 years of age. *Hospital Universitario del Valle, Cali. Colomb Med* 2010; 41: 349 – 357.
160. Oliveira AP, Barata CH, Murta EF, Tavares-Murta BM. Comparative study of survivor and nonsurvivor sepsis patients in a university hospital. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 50 – 54.
161. Previsdomini M, Gini M, Cerutti B, Dolina M, Perren A. Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. *Croat Med J* 2012; 53: 30 – 39.

162. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 10 – 18.
163. Gray J, Gossain S, Morris K. Three-year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 416 – 421.
164. Czaja AS, Zimmerman JJ, Nathens AB. Readmission and Late Mortality After Pediatric Severe Sepsis. *Pediatrics* 2009; 123: 849 – 857.
165. Warner EA, Moldawer LL. Using innate immunity to characterize the host response to microbial invasion in severe sepsis. *Future Microbiol* 2008; 3: 177 – 189.
166. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A et al. Cumulative Influence of Organ Dysfunctions and Septic State on Mortality of Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 348 – 353.
167. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Children. *Chest* 1996; 109: 1033 – 1037.
168. Tantaleán JA, León RJ, Santos AA, Sánchez E. Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 181 – 185.
169. Opal SM, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 1999; 27: 1608 – 1616.
170. Bone RC. Gram-negative sepsis: a dilemma of modern medicine. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 57 – 68.
171. Watson RS, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. The increasing burden of severe sepsis in US children. *Crit Care Med* 2001; 29: 109 – 116.
172. DukeTD, Butt W, South M. Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med* 1997; 23: 684 – 692.
173. Das I, Gray J. Enterococcal bacteremia in children: a review of seventy-five episodes in a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1154 – 1158.
174. Pulatova R. Etiological characteristics and clinical features of sepsis in early age children in different variants of mediator imbalance of the immune system. *MHSJ* 2011; 7: 128 – 132.
175. Graves GR, Rhodes PG. Tachycardia as a sign of early onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 404 – 406.
176. Carcillo JA, Planquois JMS, Goldstein B Early Markers of Infection and Sepsis in Newborns and Children *Adv Sepsis* 2006; 5: 118 – 125.
177. Rode H, Millar AJW, Argent A, Hudson D, Davies J. Meningococcal septicaemia and purpura fulminans in children – surgical management and outcome: a 22 year review of 68 patients. *Primary Intention* 2001; 9: 150 – 157.
178. Maat M, Buysse CMP, Emonts M et al. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era. *Critical Care* 2007; 11: 112 – 122.

179. Nielsen HE, Andersen EA, Andersen J et al. Diagnostic assessment of haemorrhagic rash and fever. *Arch Dis Child* 2001; 85: 160 – 165.
180. Klinkhammer MD, Colletti JE. Pediatric myth: fever and petechiae. *CJEM* 2008; 10: 479 – 482.
181. Gorwitz RJ. A Review of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1 – 7.
182. Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G. Severe Staphylococcal Sepsis in Adolescents in the Era of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005; 115: 642 – 648.
183. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Disease in Three Communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436 – 1444.
184. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA,. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 478 – 486.
185. Caksen H, Uzüm K, Yüksel S, Ustünbaş HB. Cutaneous manifestations in childhood staphylococcal sepsis. *J Dermatol* 2002; 29: 43 – 45 .
186. Nimri LF, Rawashdeh M, Meqdam MM. Bacteremia in children: etiologic agents, focal sites, and risk factors. *J Trop Pediatr* 2001; 47: 356 – 360.
187. Winrow AP. Abdominal pain as an atypical presentation of Meningococcaemia. *J Accid Emerg Med* 1999; 16: 227 – 229.
188. Loba-Jakubowska E, Frasunkiewicz J, Chlebna-Sokół D. Etiologia i przebieg kliniczny zapalenia opon mózgowo – rdzeniowych u dzieci – obserwacje własne. *Przeegl Epidemiol* 2003; 57: 613 – 618.
189. Johri S, Gorthi SP, Anand AC. Meningococcal Meningitis. *MJAFI* 2005; 61: 369 – 374.
190. Shexnayder SM. Pediatric Septic Shock. *Pediatr Rev* 1999; 20: 303 – 307.
191. Santos LC, Simões J, Severo M et al. Bacterial Meningitis in an Urban Area: Etiologic Study and Prognostic Factors. *Infection* 2007; 35: 406 – 413.
192. Cha´vez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial Meningitis in Children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 795 – 810.
193. Vandijck DM, Hoste EA, Blot SI et al. Dynamics of C-reactive protein and white blood cell count in critically ill patients with nosocomial Gram positive vs. Gram negative bacteremia: a historical cohort study. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 106 – 113.
194. Charles PE, Ladoire S et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 38 – 46.

195. Sierra R, Rello J, Bailén MA et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2038 – 2045.
196. Alexandraki I, Palacio C. Gram-negative versus Gram-positive bacteremia: what is more alarming? *Crit Care* 2010; 14: 161 – 162.
197. Kordek A, Giedrys-Klaemba S, Pawlus B i wsp. Porównanie ilościowej (LUMItest) i półilościowej (Brahms PCT-Q) metody oznaczania stężenia prokalcytoniny w surowicy krwi noworodków. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13: 945 – 948.
198. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB et al. Clinical Experiences with a New Semi-Quantitative Solid Phase Immunoassay for Rapid Measurement of Procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 989 – 995.
199. Mantadakis E, Tsalkidis A, Chatzimichael A. Thrombocytosis in childhood. *Indian Pediatr* 2008; 45: 669 – 677.
200. Akarsu S, Taskin E, Kilic M et al. The effects of different infectious organisms on platelet counts and platelet indices in neonates with sepsis: is there an organism-specific response? *J Trop Pediatr* 2005; 51: 388 – 391.
201. Denton A, Davis P. Extreme thrombocytosis in admissions to paediatric intensive care: no requirement for treatment. *Arch Dis Child* 2007; 92: 515 – 516.
202. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699 – 709.
203. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Nakanishi Y: Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory syndrome. *Thromb Haemost* 1996; 75: 224 – 228.
204. Bone RC. Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 26 – 34.
205. Levi M, Cate HT. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586 – 592.
206. Lee KH, Hui KP, Tan WC. Thrombocytopenia in sepsis: a predictor of mortality in the intensive care unit. *Singapore Med J* 1993; 34: 245 – 246.
207. Ebrahim GJ. Sepsis, septic shock and the systemic inflammatory response syndrome. *J Trop Pediatr* 2011; 57: 77 – 79.
208. Khassawneh M, Khader Y, Abuqtaish N. Clinical features of neonatal sepsis caused by resistant Gram-negative bacteria. *Pediatr Int* 2009; 51: 332 – 336.
209. Bestati N, Leteurtre S, Duhamel A et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study. *Crit Care* 2010; 14: 202 – 211.

210. Oliveira APV; Barata CH, Murta EFC, Tavares-Murta BM. Comparative study of survivor and nonsurvivor sepsis patients in a university hospital. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 50 – 54.
211. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2591 – 2594.
212. Han YY, Doughty LA, Kofos D et al. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 21 – 25.
213. Blanco Quirós A, Casado Flores J, Nieto Moro M et al. Meningococcal sepsis in pediatrics. Parameters associated with poor outcome. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 305 – 313.
214. Romagnoli C, Frezza S, Cingolani A et al. Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 345 – 350.
215. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043 – 2049.
216. Agrawal S, Sachdev A, Gupta D, Chugh K. Platelet counts and outcome in the pediatric intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2008; 12: 102 – 108.
217. Khemani RG, Bart RD, Alonzo TA et al. Disseminated intravascular coagulation score is associated with mortality for children with shock. *Intensive Care Med* 2009; 35: 327 – 333.
218. Mikkelsen ME, Miliades AN, Gaieski DF et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670 – 1677.
219. Jat KR, Jhamb U, Gupta VK. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15: 102 – 107.
220. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: A longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2733 – 2739.

11. SPIS TABEL I RYCIN

SPIS TABEL

Nr	Tytuł	Strona
<u>Tabela 1</u>	Kryteria rozpoznania zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej.....	7
<u>Tabela 2</u>	Kryteria rozpoznania dysfunkcji narządowej spowodowanej przez posocznice.....	147
<u>Tabela 3</u>	Zakresy norm dla czynności życiowych i leukocytozy w odniesieniu do wieku pacjentów.....	149
<u>Tabela 4</u>	Skala RIFFLE w modyfikacji pediatrycznej wg Akcan – Arikan i wsp.	25
<u>Tabela 5</u>	Zbiór norm laboratoryjnych dla badań wykonywanych w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.....	150
<u>Tabela 6</u>	Charakterystyka demograficzna pacjentów z badanych grup.....	44
<u>Tabela 7</u>	Charakterystyka demograficzna pacjentów z badanych podgrup.....	45
<u>Tabela 8</u>	Częstość występowania zaburzeń temperatury ciała w badanych podgrupach.....	49
<u>Tabela 9</u>	Występowanie zaburzeń częstości pracy serca w badanych podgrupach.....	51
<u>Tabela 10</u>	Częstość występowania zaburzeń pracy oddechowej w badanych podgrupach.....	53
<u>Tabela 11</u>	Częstość występowania zmian skórnych w badanych podgrupach.....	55
<u>Tabela 12</u>	Częstość występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego w badanych podgrupach.....	57
<u>Tabela 13</u>	Częstość występowania zaburzeń neurologicznych w badanych podgrupach.....	59
<u>Tabela 14</u>	Częstość występowania ZOMR w badanych podgrupach.....	61
<u>Tabela 15</u>	Zależność między ZOMR a sennością.....	62
<u>Tabela 16</u>	Zależność między ZOMR a rozdrażnieniem.....	63
<u>Tabela 17</u>	Zależność między ZOMR a występowaniem drgawek.....	63
<u>Tabela 18</u>	Wpływ ZOMR na występowanie zaburzeń świadomości.....	63
<u>Tabela 19</u>	Częstość występowania poszczególnych stopni ciężkości sepsy w badanych podgrupach.....	65
<u>Tabela 20</u>	Średni czas rozpoczęcia leczenia pacjentów z badanych grup.....	66
<u>Tabela 21</u>	Średni czas rozpoczęcia leczenia pacjentów z badanych podgrup.....	67
<u>Tabela 22</u>	Czynniki etiologiczne sepsy wśród pacjentów badanych.....	68
<u>Tabela 23</u>	Częstość występowania dodatnich wyników posiewów krwi w badanych podgrupach.....	69
<u>Tabela 24</u>	Wyniki badań molekularnych wśród pacjentów z badanych podgrup...	71
<u>Tabela 25</u>	Wpływ antybiotykoterapii ambulatoryjnej na wyniki badań posiewów krwi.....	72
<u>Tabela 26</u>	Ocena częstości występowania potencjalnych wrót zakażenia w grupach i badanych podgrupach.....	73
<u>Tabela 27</u>	Częstość występowania zakażeń dróg oddechowych jako źródła sepsy w badanych podgrupach.....	75
<u>Tabela 28</u>	Częstość występowania ropnego zapalenia ucha jako źródła sepsy w badanych podgrupach.....	77
<u>Tabela 29</u>	Częstość występowania ZUM w badanych podgrupach.....	78
<u>Tabela 30</u>	Zależność między ZUM a występowaniem wad układu moczowego...	79
<u>Tabela 31</u>	Częstość występowania ZUM jako źródła sepsy w badanych podgrupach.....	80
<u>Tabela 32</u>	Częstość występowania zakażeń w obrębie jamy brzusznej jako źródła sepsy	

	w badanych podgrupach.....	82
<u>Tabela 33</u>	Częstość występowania zakażeń skóry jako źródła sepsy w badanych podgrupach.....	83
<u>Tabela 34</u>	Częstość występowania zakażeń pokarmu kobiecego jako źródła sepsy w badanych podgrupach.....	85
<u>Tabela 35</u>	Średnie wartości WBC w kolejnych dobach badania w badanych grupach.....	87
<u>Tabela 36</u>	Średnie wartości WBC w kolejnych dobach badania w badanych podgrupach.....	89
<u>Tabela 37</u>	Przedziały stężeń PCT w kolejnych dobach badania w badanych grupach.....	90
<u>Tabela 38</u>	Przedziały stężeń PCT w kolejnych dobach badania w badanych podgrupach.....	91
<u>Tabela 39</u>	Średnie wartości stężeń CRP w kolejnych dobach badania w badanych grupach.....	92
<u>Tabela 40</u>	Średnie wartości stężeń CRP w kolejnych dobach badania w badanych podgrupach.....	93
<u>Tabela 41</u>	Średnie wartości PLT w kolejnych dobach badania w badanych grupach.....	95
<u>Tabela 42</u>	Średnie wartości PLT w kolejnych dobach badania w badanych podgrupach.....	96
<u>Tabela 43</u>	Średnie wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w badanych grupach.....	99
<u>Tabela 44</u>	Średnie wartości wybranych parametrów laboratoryjnych w badanych podgrupach.....	100
<u>Tabela 45</u>	Częstość występowania dysfunkcji narządowej w badanych podgrupach.....	102
<u>Tabela 46</u>	Porównanie wybranych parametrów laboratoryjnych wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych.....	108

SPIS RYCIN

Nr	Tytuł	Strona
<u>Rycina 1</u>	Rozkład grup wiekowych w populacji badanej.....	43
<u>Rycina 2</u>	Rozkład i liczebność badanych grup.....	43
<u>Rycina 3</u>	Rozkład i liczebność podgrup w grupie 1.....	44
<u>Rycina 4</u>	Rozkład i liczebność podgrup w grupie 2.....	44
<u>Rycina 5</u>	Ilościowy rozkład płci dzieci w grupie 1.....	45
<u>Rycina 6</u>	Ilościowy rozkład płci dzieci w grupie 2.....	45
<u>Rycina 7</u>	Średnia wieku dzieci w badanych grupach.....	46
<u>Rycina 8</u>	Liczebność chorych płci męskiej w badanych podgrupach.....	46
<u>Rycina 9</u>	Liczebność chorych płci żeńskiej w badanych podgrupach.....	46
<u>Rycina 10</u>	Średnia wieku dzieci w badanych podgrupach.....	47
<u>Rycina 11</u>	Występowanie chorób przewlekłych wśród dzieci badanych.....	47
<u>Rycina 12</u>	Zaburzenia temperatury ciała w badanych grupach.....	48
<u>Rycina 13</u>	Zaburzenia temperatury ciała w badanych podgrupach.....	49
<u>Rycina 14</u>	Zaburzenia częstości pracy serca w badanych grupach.....	50
<u>Rycina 15</u>	Zaburzenia częstości pracy serca w badanych podgrupach.....	51
<u>Rycina 16</u>	Zaburzenia częstości pracy oddechowej w badanych grupach.....	52
<u>Rycina 17</u>	Zaburzenia częstości pracy oddechowej w badanych podgrupach.....	53
<u>Rycina 18</u>	Zmiany skórne w badanych grupach.....	54
<u>Rycina 19</u>	Zmiany skórne w badanych podgrupach.....	55
<u>Rycina 20</u>	Objawy ze strony przewodu pokarmowego w badanych grupach.....	57
<u>Rycina 21</u>	Objawy ze strony przewodu pokarmowego w badanych podgrupach.....	58

<u>Rycina 22</u>	Zaburzenia neurologiczne w badanych grupach.....	59
<u>Rycina 23</u>	Zaburzenia neurologiczne w badanych podgrupach.....	60
<u>Rycina 24</u>	ZOMR w badanych grupach.....	61
<u>Rycina 25</u>	ZOMR w badanych podgrupach	62
<u>Rycina 26</u>	Klasyfikacja ciężkości sepsy w badanych grupach.....	64
<u>Rycina 27</u>	Klasyfikacja ciężkości sepsy w badanych podgrupach.....	65
<u>Rycina 28</u>	Czas trwania objawów choroby w badanych grupach.....	66
<u>Rycina 29</u>	Czas trwania objawów choroby w badanych podgrupach.....	67
<u>Rycina 30</u>	Wyniki posiewów krwi w badanych grupach.....	69
<u>Rycina 31</u>	Wyniki posiewów krwi w badanych podgrupach.....	70
<u>Rycina 32</u>	Wyniki badań molekularnych w badanych grupach.....	71
<u>Rycina 33</u>	Wyniki badań molekularnych w badanych podgrupach.....	72
<u>Rycina 34</u>	Wpływ antybiotykoterapii ambulatoryjnej na wyniki badań posiewów krwi.....	73
<u>Rycina 35</u>	Zakażenia dróg oddechowych jako źródło sepsy w badanych grupach..	74
<u>Rycina 36</u>	Zakażenia dróg oddechowych jako źródło sepsy w badanych podgrupach.....	75
<u>Rycina 37</u>	Ropne zapalenie ucha środkowego jako źródło sepsy w badanych grupach.....	76
<u>Rycina 38</u>	Ropne zapalenie ucha środkowego jako źródło sepsy w badanych podgrupach	77
<u>Rycina 39</u>	ZUM w badanych grupach.....	78
<u>Rycina 40</u>	ZUM w badanych podgrupach.....	78
<u>Rycina 41</u>	ZUM jako źródło sepsy w badanych grupach.....	80
<u>Rycina 42</u>	ZUM jako źródło sepsy w badanych podgrupach.....	80
<u>Rycina 43</u>	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej jako źródło sepsy w badanych grupach.....	81
<u>Rycina 44</u>	Zakażenia w obrębie jamy brzusznej jako źródło sepsy w badanych podgrupach.....	82
<u>Rycina 45</u>	Zakażenia w obrębie skóry jako źródło sepsy w badanych grupach.....	83
<u>Rycina 46</u>	Zakażenia w obrębie skóry jako źródło sepsy w badanych podgrupach	84
<u>Rycina 47</u>	Zakażenia pokarmu kobiecego jako źródło sepsy w badanych grupach	85
<u>Rycina 48</u>	Zakażenia pokarmu kobiecego jako źródło sepsy w badanych podgrupach.....	86
<u>Rycina 49</u>	Odchylenia w liczbie WBC w pierwszej dobie hospitalizacji w badanych grupach.....	87
<u>Rycina 50</u>	Zmienność średnich wartości leukocytozy w czasie w badanych grupach.....	88
<u>Rycina 51</u>	Odchylenia w liczbie WBC w pierwszej dobie hospitalizacji w badanych podgrupach.....	88
<u>Rycina 52</u>	Zmienność średnich wartości leukocytozy w czasie w badanych podgrupach.....	89
<u>Rycina 53</u>	Zmienność średnich wartości CRP w czasie w badanych grupach.....	92
<u>Rycina 54</u>	Zmienność średnich wartości CRP w czasie w badanych podgrupach..	93
<u>Rycina 55</u>	Odchylenia w liczbie PLT w pierwszej dobie hospitalizacji w badanych grupach.....	94
<u>Rycina 56</u>	Zmienność średnich wartości PLT w czasie w badanych grupach.....	95
<u>Rycina 57</u>	Odchylenia w liczbie PLT w pierwszej dobie hospitalizacji w badanych podgrupach.....	96
<u>Rycina 58</u>	Zmienność średnich wartości PLT w czasie w badanych podgrupach..	97
<u>Rycina 59</u>	Występowanie DIC w badanych grupach.....	98
<u>Rycina 60</u>	Występowanie DIC w badanych podgrupach.....	98
<u>Rycina 61</u>	Zaburzenia narządowe w badanych grupach.....	101
<u>Rycina 62</u>	Zaburzenia narządowe w badanych podgrupach.....	102
<u>Rycina 63</u>	Procentowy rozkład chorych z grupy 1 z różną liczbą zajętych	

	narządów.....	103
<u>Rycina 64</u>	Procentowy rozkład chorych z grupy 2 z różną liczbą zajętych narządów.....	103
<u>Rycina 65</u>	Procentowy rozkład chorych z podgrupy A z różną liczbą zajętych narządów.....	103
<u>Rycina 66</u>	Procentowy rozkład chorych z podgrupy B z różną liczbą zajętych narządów.....	103
<u>Rycina 67</u>	Procentowy rozkład chorych z podgrupy C z różną liczbą zajętych narządów.....	104
<u>Rycina 68</u>	Procentowy rozkład chorych z podgrupy D z różną liczbą zajętych narządów.....	104
<u>Rycina 69</u>	Zaburzenia pracy serca wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych	105
<u>Rycina 70</u>	Zaburzenia częstości oddechu wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych.....	106
<u>Rycina 71</u>	Objawy neurologiczne wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych.....	106
<u>Rycina 72</u>	Klasyfikacja ciężkości sepsy wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych.....	107
<u>Rycina 73</u>	Zmienność wartości PLT w czasie wśród dzieci zmarłych i wyleczonych.....	109
<u>Rycina 74</u>	Zaburzenia narządowe wśród pacjentów zmarłych i wyleczonych.....	110
<u>Rycina 75</u>	Procentowy rozkład chorych zmarłych z różną liczbą zajętych narządów.....	110
<u>Rycina 76</u>	Procentowy rozkład chorych wyleczonych z różną liczbą zajętych narządów.....	110
<u>Rycina 77</u>	Zmiany zakrzepowo – zatorowe skóry u dziecka 6 – letniego w przebiegu sepsy meningokokowej.....	111
<u>Rycina 78</u>	Demarkacja zmian martwiczych okolicy pośladków powstałych na tle zmian zakrzepowo – zatorowych u dziecka 20 – miesięcznego w przebiegu sepsy meningokokowej.....	111
<u>Rycina 79</u>	Spelzające zmiany pęcherzowe i nadżerki okolicy kończyny górnej prawej powstałe w przebiegu gronkowcowego złuszczonego zapalenia skóry i sepsy o etiologii <i>Staphylococcus aureus</i> u dziewczynki 3 – letniej.....	112
<u>Rycina 80</u>	Zapalenie kości łonowej i kulszowej lewej ze zmianami osteolitycznymi u chłopca 4,5 – letniego w przebiegu sepsy o etiologii <i>Staphylococcus aureus</i> .	112
<u>Rycina 81</u>	Zmiany malacyjne w obrębie płatów czołowych, ciemieniowych, skroniowych i potylicznego lewego mózgu u chłopca 6 – miesięcznego w przebiegu sepsy, ZOMR i zapalenia mózgu o etiologii <i>Salmonella enteritidis</i> .	113
<u>Rycina 82</u>	Rozległe nacieczenie mięszu prawego płuca z bronchogramem powietrznym u dziewczynki 6 – letniej w przebiegu sepsy o etiologii <i>Streptococcus pneumoniae</i>	113

12. ZALĄCZNIKI

Załącznik nr 1

Tabela 2. Kryteria rozpoznania dysfunkcji narządowej spowodowanej przez posocznicę. /na podstawie opracowania Goldsteina i wsp [5]/

Dysfunkcja narządowa spowodowana przez posocznicę
A. Układ krążenia
Pomimo właściwej dożylnej podaży płynów (>40ml/kg płynów izotonicznych w ciągu godziny): Hipotensja < 5 centyla dla wieku lub skurczowe ciśnienie tętnicze < 2 SD poniżej normy dla wieku lub Potrzeba podawania leków wazokonstrykcyjnych w celu podtrzymania ciśnienia tętniczego (dopamina > 5µg/kg/min lub dobutamina, epinefryna, norepinefryna w każdej dawce) lub 2 spośród poniższych <ul style="list-style-type: none">• Niewyjaśniona kwasica metaboliczna z BE > - 5,0 mEq/l• Stężenie mleczanów we krwi tętniczej dwukrotnie przekraczające górną wartość referencyjną• Oliguria z diurezą ≤ 0,5ml/kg/h• Przedłużony czas powrotu kapilarnego > 5 sek• Różnica temperatur powierzchniowej i głębokiej > 3°C
B. Układ oddechowy
Zespół ostrej niewydolności oddechowej określony przez $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg przy braku sinicznej wady serca lub wcześniej istniejącej choroby płuc Lub Wzrost $PaCO_2$ o 20mmHg w stosunku do wartości wyjściowej Lub

<p>Potrzeba tlenoterapii > 50% FiO₂ dla utrzymania saturacji ≥ 92%</p> <p>Lub</p> <p>Potrzeba prowadzenia wentylacji mechanicznej</p>
<p>C. Układ nerkowy</p>
<p>Poziom CREA w osoczu dwukrotnie wyższy od wartości prawidłowej dla wieku lub dwukrotny wzrost w stosunku do wartości wyjściowej</p>
<p>D. Układ hematologiczny</p>
<p>Liczba PLT ≤ 80 000/mm³ lub zmniejszenie PLT o 50% w porównaniu z najwyższą wartością stwierdzoną w poprzednich 3 dniach (dla pacjentów z przewlekłymi chorobami hematologicznymi lub onkologicznymi)</p> <p>lub</p> <p>INR > 2</p>
<p>E. Wątroba</p>
<p>Bilirubina całkowita ≥ 4mg/dl (nie dotyczy noworodków)</p> <p>lub</p> <p>wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej dwukrotnie powyżej wartości prawidłowej dla wieku</p>
<p>F. OUN</p>
<p>Śpiączka < 11 punktów w zmodyfikowanej skali Glasgow lub ostro występujące zmiany świadomości z obniżeniem wskaźnika śpiączki wg Glasgow ≥ 3 punktów od wartości wyjściowej</p>

Załącznik nr 2

Tabela 3. Zakresy norm dla czynności życiowych i leukocytozy w odniesieniu do wieku pacjentów. /na podstawie opracowania Goldsteina i wsp [5]/

Grupa wiekowa	Czynność pracy serca (uderzeń/min)		Częstość oddechów (oddechów/min)	Liczba leukocytów ($\times 10^3/\text{mm}$)	Ciśnienie skurczowe (mmHg)
	Tachykardia	Bradykardia			
0 dni – 1 tydzień	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
1 tydzień – 1 miesiąc	> 180	< 100	> 40	> 19,5 lub < 5	< 75
1 miesiąc – 1 rok	> 180	< 90	> 34	> 17,5 lub < 5	< 100
2 – 5 lat	> 140	nie dotyczy	> 22	> 15,5 lub < 6	< 94
6 – 12 lat	> 130	nie dotyczy	> 18	> 13,5 lub < 4,5	< 105
13 – < 18 lat	> 110	nie dotyczy	> 14	> 11 lub < 4,5	< 117

Załącznik nr 3

Tabela 5. Zbiór norm laboratoryjnych dla badań wykonywanych w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Parametr	Skrót	Jedno - stka	Metoda	Wartości referencyjne	
				Wiek	Norma
Hematologia					
Leukocyty	WBC	x 10 ³ /μl	analizator SYSMEX XT 2000i	7 dni – 12 mcy	4 – 20
				2 – 6 rok	4,5 – 13
				7 – 12 rok	4 – 12
				> 12 roku	4 – 10
Płytki krwi	PLT	x 10 ³ /μl	analizator SYSMEX XT 2000i		150 – 400
Odczyn Biernackiego	OB.	mm/h	grawimetryczna	do 6 mca	11 – 22
				> 6 mca	3 – 15
Koagulologia					
Fibrynogen	fibr	mg/dl	koagulologiczna	1 – 3 mcy	110 – 380
				4 – 6 mcy	120 – 390
				> 6 mcy	180 – 350
D - dimery	d – dim	μg/l	immunoturbidymetryczna		550
Czas kaolinowo - kefalinowy	APTT	sek	koagulologiczna	1 – 3 mcy	24 – 50
				4 – 6 mcy	27 – 43
				> 6 mcy	25 – 36
Biochemia					
Białko C – reaktywne	CRP	mg/dl	immunoturbidymetryczna		< 0,5
Glukoza	GLU	mg/dl	enzymatyczna kolorymetryczna		59 – 101
Bilirubina całkowita	T – bil	mg/dl	kolorymetryczna		0,18 – 1,23
Kreatynina	CREA	mg/dl	enzymatyczna	1 mc – 1 rok	0,2 – 0,4
				1 – 10 lat	0,2 – 0,7
				11 – 18 lat	0,5 – 1,0
Aminotransferaza alaninowa	ALT	U/l	kinetyczna	6 dni – 6 mcy	< 60
				7 – 12 mcy	< 57
				1 – 3 lat	< 39
				4 – 6 lat	< 29
				7 – 12 lat	< 39
13 – 17 lat	♂ < 26 ♀ < 23				
Aminotransferaza asparaginianowa	AST	U/l	kinetyczna	6 dni – 6 mcy	< 77
				7 – 12 mcy	< 82
				1 – 3 lat	< 48
				4 – 6 lat	< 36
				7 – 12 lat	< 47
13 – 17 lat	♂ < 29 ♀ < 25				
Gazometria					
pH			potencjometria		7,35 – 7,45
Prężność tlenu	pO ₂	mmHg	potencjometria		83 – 108
Prężność dwutlenku węgla	pCO ₂	mmHg	potencjometria		35 – 48
Niedobór zasad	BE	mmol/l	potencjometria		(-)2,0 – (+)3,0
Białka					

Białko komplementu C3	C3	mg/dl	immunonefelometryczna		90 – 210
Białko komplementu C4	C4	mg/dl	immunonefelometryczna		10 – 40
Prokalcytonina	PCT	ng/ml	półilościowy test immunochromatograficzny		< 0,5