

# Sepsio diagnostika

## Diagnosis of sepsis

Saulius Vosylius

*Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika, Vilniaus universitetas, Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius*

*El. paštas: saulius.vosylius@gmail.com*

*Tel. 8 5 236 20 85, faksas 8 5 236 21 01*

*Clinic of Anaesthesiology and Intensive Care, Vilnius University, Šiltnamių str. 29, LT-04130 Vilnius, Lithuania*

*E-mail: saulius.vosylius@gmail.com*

---

### Įvadas / tikslas

Sepsio diagnostika visada buvo diskusijų objektas. Anksti patvirtinta diagnozė ir pradėtas gydymas yra labai svarbūs sepsiu sergantiems kritinių būklių pacientams.

### Metodai

Sepsio diagnostikos kriterijai ir su juo susijusios būklės yra nepakankamai aiškiai apibūdinamos. Tarptautinė intensyviosios terapijos draugijų sutarimo konferencija 1991 metais pasiūlė, o vėliau 2001 metais papildė sepsio ir su juo susijusių būklių diagnostikos rodiklius.

### Rezultatai

Infekcija pasireiškia patologiniu procesu patogeniniams mikroorganizmams patekus į normaliai sterilius audinius, ertmes ar skysčius. Sepsis diagnozuojamas nustatius sisteminio uždegimo atsako simptomus, susijusius su kliniškai aiškia infekcija. Sepsiu būdingi klinikiniai simptomai yra nespecifiniai infekcijai. Diagnozei patvirtinti ir paciento būklės kitimui įvertinti būtina naudoti kriterijų derinius. Sepsio diagnozė, pagrįsta klinikiniais kriterijais, patvirtinama laboratoriniais ir mikrobiologiniais tyrimais. Sunkus sepsis – sepsis, komplikavęsis audinių hipoperfuzija ar organų funkcijos sutrikimu. Sepsinis šokas yra sepsio sukeltas ūmus kraujotakos nepakankamumas, pasireiškiantis su kitomis priežastimis nesusijusia arterine hipotenzija, išliekančia infuzine terapija koregavus hipovolemiją.

### Išvados

Ankstyva sepsio diagnostika leidžia užtikrinti tinkamą gydymą ir pasiekti geresnius gydymo rezultatus. Sepsio klinikinės diagnozės, būklės sunkumo, gydymo efektyvumo įvertinimo kriterijų paieška tebevyksta. Jie turėtų būti specifiški infekcijai, vertinti sisteminio uždegimo atsaką, jo intensyvumą.

**Reikšminiai žodžiai:** sepsis, diagnozė, infekcija, sisteminio uždegimo atsako sindromas, dauginis organų nepakankamumas, uždegimo mediatoriai

---

### Background / objective

The diagnosis of sepsis has always been an object for discussion. Early diagnosis and therapy are important in the management of critically ill patients.

### Methods

Diagnostic criteria for sepsis and related states are still not well defined. The International Intensive Care Society conference held in 1991 proposed and later in 2001 revised the definitions of sepsis and related conditions.

## Results

Infection is a pathologic process caused by the invasion of normally sterile tissue or fluid or body cavity by pathogenic microorganisms. Sepsis is defined as systemic inflammation caused by infection. Clinical signs related to sepsis are not specific to infection. To diagnose and monitor sepsis and to guide therapy, currently it is necessary to employ a combination of parameters. The diagnosis of sepsis is supported by clinical criteria and confirmed by laboratory parameters and microbiological data. Severe sepsis are confirmed when sepsis is complicated by tissue hypoperfusion and organ dysfunction. Septic shock refers to a state of acute circulatory failure characterized by persistent arterial hypotension unexplained by other causes.

## Conclusions

Early diagnosis of sepsis is crucial in providing adequate therapy and improving the outcome. The search for the parameters of the diagnosis and monitoring the progress of sepsis is continuing. It should be specific for the diagnosis of infection, reflect the systemic inflammation, and correlate well with inflammation intensity.

**Key words:** sepsis, diagnosis, infection, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ failure, inflammation mediators

## Įvadas

Sepsio diagnostika buvo ir dabar yra nuolatinių gydytojų, mokslininkų diskusijų objektas. Sepsio diagnostikos kriterijai ir su juo susijusios būklės buvo nepakankamai aiškiai apibūdinamos. Literatūros šaltiniuose sepsio terminas apima didelę ligų ir infekcijų įvairovę. Anksčiau vartotos su sepsiu susijusios sąvokos buvo netikslios ir iki šiol kartais dar vartojamos: septicemija, sepsinis sindromas, endotoksinis šokas, kraujotakos infekcija.

Paradoksalu, tačiau medicinai pasiekus didelių laimėjimų sepsis tapo jos pažangos sukelta liga. Įvairiose šalyse atlikti tyrimai patvirtino augantį sepsio pasireiškimo dažnį. Tai susiejama su išstbulėjusiomis medicinos technologijomis ir gydymo metodikomis. Anksčiau pacientai neišgyvendavo pagrindinės sudėtingos ligos pradinio etapo ir mirdavo nuo besivystančių tam tikrų organų sistemų nepakankamumo. Dabar gyvybei pavojingų būklių ir ligų atvejais (didelio nukraujavimo, politraumos, atgaivinus, kai gyvybinės funkcijos išnykusios, ir kitų) pacientai gauna tinkamą gydymą, tačiau vėliau ligos eiga dažnai komplikuojasi infekcinėmis komplikacijomis, sepsiu su dauginiu organų funkcijų sutrikimu [1].

Infekcija ir sepsis gali būti pirminė sunkios paciento būklės priežastis, kai būtina intensyvioji terapija. Sepsis gali būti antrinio pažeidimo veiksnys, kai išsivysto ir komplikuoja paciento būklę vėliau, kai jis yra gydomas. Sepsis gali pasireikšti įvairaus amžiaus pacientams, sergantiems sunkiomis pagrindinėmis ne infekcinėmis kilmės ligomis. Bet kurios anatomicinės lokalizacijos in-

fekcija palankiomis aplinkybėmis gali išplisti, komplikuotis sepsiu.

Infekcijos sukeliamas sunkias komplikacijas yra įprasta apibūdinti sepsio terminu. Sepsis gali būti įvairaus sunkumo: nuo lengvo, kai sisteminio uždegimo simptomai praeina paprastai be jokių blogų klinikinių padarinių, iki sunkiausio, kuriam būdingas dauginis organų funkcijų nepakankamumas ir dėl to labai didelė nepalankios ligos baigties rizika. Anksti patvirtinta diagnozė ir pradėtas gydymas yra itin svarbūs sepsiu sergantiems kritinių būklių pacientams.

## ACCM/SCCM sutarimo konferencijos sepsio diagnostikos kriterijai

Anksčiau sepsio diagnozei patvirtinti pakakdavo nustatyti bakteriemiją, leukocitozę, karščiavimą. Jau antras dešimtmetis yra plačiai naudojami 1991 metais ACCM/SCCM (Amerikos krūtinės ląstos gydytojų kolegija ir Kritinių būklių medicinos draugija) sutarimo konferencijos rekomenduoti sepsio diagnostikos kriterijai (1 lentelė) [2]. Sutarimo konferencija patikslino su sepsiu ir jo komplikacijomis susijusius terminus bei jų diagnostikos kriterijus, pasiūlė infekcijos, bakteriemijos, sepsio, sisteminio uždegimo atsako sindromo, sunkios eigos sepsio, sepsinio šoko ir dauginio organų disfunkcijos sindromo terminų apibrėžimus, rekomendavo atsisakyti netikslių septicemijos, sepsinio sindromo ir refrakterinio šoko terminų. Pasiūlyti kriterijai naudojami iki šiol, nors pastaruoju metu mokslinėje literatūroje tebediskutuojama dėl kai kurių apibrėžimų

**1 lentelė.** Sisteminio uždegimo atsako sindromo ir sepsio diagnostikos kriterijai [2]

Terminas	Apibrėžimas
Infekcija	Mikroorganizmų sukelta organizmo uždegimo atsako reakcija ar mikroorganizmų patekimas į organizmą
Bakteriemijs*	Gyvybingų bakterijų radimas kraujyje
Sisteminis uždegimo atsako sindromas	Įvairių sunkių klinikinių būklių sukelta uždegimo atsako reakcija, kuriai būdinga du ar daugiau šių simptomų: – kūno temperatūra >38,0 °C arba <36,0 °C; – širdies susitraukimų dažnis > 90 k/min.; – kvėpavimo dažnis >20 k/min. ar PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg; – leukocitų kraujyje >12 × 10 <sup>9</sup> /l arba <4 × 10 <sup>9</sup> /l, ar >10% nesubrendusių jų formų <sup>†</sup>
Sepsis	Sisteminė uždegimo atsako reakcija į kliniškai aiškų infekcinį procesą ir pirmiau išvardyti sisteminio uždegimo atsako sindromo simptomai
Sunkios eigos sepsis	Sepsis, komplikavęsi organų disfunkcija, hipoperfuzija ar hipotenzija. Hipoperfuzija gali pasireikšti, bet neapsiriboti hiperlaktatemija, oligurija ar psichikos būklės sutrikimais
Sepsinis šokas	Sepsis kartu su arterine hipotenzija <sup>‡</sup> , išliekančia koregavus skysčių pusiausvyrą, pasireiškiančia, bet neapsiribojančia hiperlaktatemija, oligurija ar psichikos būklės sutrikimais. Pacientams, gydomiems inotropiniais vaistais ar vazopresoriais, šie simptomai gali būti nustatomi ir po arterinės hipotenzijos korekcijos.
Dauginis organų disfunkcijų sindromas	Sutrikusios įvairių organų funkcijos, kai homeostazės negalima išlaikyti be gydomųjų intervencijų.

\* virusų, grybelių, parazitų buvimas kraujyje vadinamas atitinkamai viremija, fungemija, parazitemija;

<sup>†</sup> tai turi būti ūmiai atsiradę simptomai, kai nėra kitų priežasčių, galinčių juos sukelti, pavyzdžiui, leukopenija kaip chemoterapija;

<sup>‡</sup> sistolinis kraujospūdis <90 mmHg arba jo sumažėjimas 40 mmHg ir daugiau, kai nėra kitų arterinę hipotenziją sukeliančių priežasčių.

tikslumo, klinikinės ir prognozinės vertės, siūlomi patobulinti diagnostikos kriterijai.

Naujai pasiūlytam sisteminio uždegimo atsako sindromui būdingi simptomai (turėtų būti du ar daugiau iš keturių) yra tokie:

- karščiavimas arba hipotermija,
- padažnėjęs širdies susitraukimų dažnis,
- padažnėjęs kvėpavimas ar hipokapnija,
- padidėjęs arba sumažėjęs leukocitų skaičius arba nuokrypis į kairę leukogramoje.

Sepsio ir kitos kilmės sisteminio uždegimo atsako klinikinė simptomatika panaši. Šie simptomai yra nespecifiniai ir gali būti dėl įvairių neinfekcinės kilmės priežasčių.

Infekcija pasireiškia patologiniu procesu patogeniniams mikroorganizmams patekus į normaliai sterilius audinius, ertmes ar skysčius. Patvirtinus, kad infekcija yra sisteminio uždegimo atsako priežastis, gali būti diagnozuojamas sepsis. Toks sepsis yra lengvos klinikinės eigos ir nėra tiesiogiai susijęs su gydymo baigtimi. Sutarimo konferencijoje pasiūlyti lengvos eigos sepsio diagnostikos kriterijai turėjo padidinti budrumą, kad

gydytojai galėtų numatyti gresiančius sunkios infekcijos padarinius ir pradėtų ankstyvą gydymą. Remiantis tokiais beprasidedančio sepsio diagnostikos kriterijais, ankstyvose sepsio stadijose būtų galima skirti uždegimo procesą moduliuojantį gydymą. Sepsio sukeltų komplikacijų gydymo tikslas – koreguoti jau sutrikusias organizmo funkcijas, tačiau imuninio atsako pakeitimas jau būna mažiau veiksmingas gydymo baigčiai.

ACCM/SCCM sutarimo konferencijos rekomenduoti sepsio diagnostikos kriterijai neišsprendė klinikinų tyrimų ir kasdienės praktikos problemų, buvo suabejota jų klinicine ir prognozinė reikšmė [3–5]. Nors šie kriterijai yra nepakankamai tikslūs, bet yra geresni nei vartoti anksčiau. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad SUAS simptomai būdingi daugeliui chirurginio profilio reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių pacientų [6, 7]. Neseniai paskelbtoje epidemiologinėje sepsio studijoje Vokietijoje du ar daugiau sisteminio uždegimo atsako simptomų buvo nustatyta 41% šiuose skyriuose gydytų pacientų [8].

## Sunkus sepsis

Sudėtingais atvejais vystosi sunkus sepsis, sepsinis šokas ir kitų organų funkcijų sutrikimai. Sunkus sepsis – sepsis, komplikavęsis organų funkcijos sutrikimu, hipoperfuzija ar arterine hipotenzija. Sumažėjusią organų perfuziją rodo metabolinė acidozė, hiperlaktatemija, oligurija, sąmonės sutrikimas, kitų organų funkcijų sutrikimo simptomai. Jei audinių hipoperfuzija ir hipoksija užsitęsia, padidėja laktato kiekis kraujyje.

Dėl sepsio atsiradusius organų funkcijų sutrikimus gali būti sudėtinga atskirti nuo anksčiau buvusių funkcijų sutrikimų. Organų funkcijų sutrikimų raidos seka gali būti labai įvairi ir priklausyti nuo infekcijos židinio lokalizacijos, pagrindinės ligos ir lėtinių ligų. Dažniausia dauginio (dviejų ir daugiau) organų disfunkcijų sindromo priežastis yra sepsis. Sepsis sukelia įvairaus sunkumo kraujotakos, kvėpavimo, centrinės nervų sistemos, inkstų, kepenų pažeidimus, virškinimo trakto, krešėjimo, metabolinius ir imuninius sutrikimus. Anksčiausiai pasireiškia kvėpavimo sutrikimas, encefalopatija, šokas, oligurija.

*Sepsinis šokas.* Sepsiu būdingi hemodinamikos sutrikimai: šokas, sumažėjęs bendras periferinis kraujagyslių pasipriešinimas, padidėjęs minutinis širdies tūris, deguonies poreikis ir kapiliarų pralaidumas. Sepsinis šokas yra sepsio sukeltas ūmus kraujotakos nepakankamumas, pasireiškiantis su kitomis priežastimis nesusijusia arterine hipotenzija, išliekančia koregavus hipovolemiją infuzine terapija. Sepsiniam šokui patvirtinti nurodomos sistolinio kraujo spaudimo reikšmės yra mažiau kaip 90 mmHg arba staigus sumažėjimas 40 mmHg ir daugiau, kai nėra kitų arterinę hipotenziją sukeliančių priežasčių. Arterinė hipotenzija sukelia audinių hipoperfuziją ir gali lemti kitų organų funkcijų sutrikimus. Sepsinis šokas išlieka tol, kol arterinės hipotenzijos koregavimui būtini vazopresoriai.

*Ūmus kvėpavimo funkcijos sutrikimas.* Ūmiam plaučių pažeidimui būdingi simptomai yra dusulys, padažnėjęs kvėpavimas ir hipoksemija. Sunkiausias kvėpavimo funkcijos sutrikimas pasireiškia ūmiu respiracinio distreso sindromu arba nekardiogentine plaučių edema, sunkia hipoksemija. Iš pradžių dėl padidėjusio minutinės ventilacijos tūrio gali būti hipokapnija ir respiracinė alkalozė, būklei sunkėjant – hiperkapnija ir respiracinė acidozė. Jei hipoksemija nekoreguojama, atsiranda

audinių hipoksija ir metabolinė acidozė. Sindromo pradžioje plaučių slankumas kinta mažai, vėliau sumažėja. Plaučių nuotraukose matomi difuziniai bilateraliniai intersticiniai infiltratai, kartais jie gali būti susiliejančys, asimetriniai. Rentgenologinių infiltracinių plaučių pokyčių intensyvumas ne visada atitinka oksigenacijos sutrikimų sunkumo laipsnį. Sunkesniais atvejais, vystantis plaučių fibrozei, minutinės ventilacijos tūris ilgai išlieka didelis, netgi pagerėjus kraujo oksigenacijos rodikliams.

*Encefalopatija, neuropatija.* Sunkus sepsis anksti pasireiškia ūminiais psichikos būklės pokyčiais: dėmesio koncentracijos, orientacijos sutrikimais, sunkiais atvejais – soporu ir koma. Kad diagnozė būtų tiksli, reikia elektrofiziologinių ir kitų specialiųjų tyrimų. Kompiuterine tomografija, likvoro tyrimu sepsiui specifinių pokyčių nerandama. Sąmonės slopinimą gali padidinti kitų organų funkcijų nepakankamumas, vaistai. Periferinė polineuropatija ir miopatija sukelia galūnių raumėnų silpnumą, kvėpavimo ventilacinės funkcijos sutrikimą, pailgina dirbtinės plaučių ventilacijos trukmę.

*Inkstų funkcijos sutrikimas.* Inkstų funkcijos sutrikimai pasireiškia oligurija, šlapalo ir kreatinino kiekio padidėjimu serume. Dėl prereninių veiksnių sukeltos inkstų hipoperfuzijos sumažėja diurezė, šlapimas tampa centruotesnis. Kai kuriems pacientams išsivysto ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas, kuriam gydyti būtina inkstų pakeičiamoji terapija. Esant sepsiui dėl ryškaus hiperkatabolizmo, uremija didėja daug greičiau. Dėl per gausios infuzinės terapijos ir sumažėjusios diurezės greičiau gali atsirasti klinikiniai hipervolemijos simptomai, plaučių edema. Ryškios uremijos atvejais progresuoja encefalopatija, serozitas, gali kraujuoti iš gleivinių, pailgėja kraujavimo laikas, sutrinka trombocitų funkcija. Sutrikus inkstų veiklai, ryškėja metabolinė acidozė, kartais atsiranda hiperkalemija, o jai būdingi elektrokardiografiniai pokyčiai, širdies ritmo sutrikimai.

*Kepenų funkcijos sutrikimas.* Kepenų funkcijos sutrikimai iš pradžių pasireiškia gelta, padidėjusia kepenų fermentų koncentracija serume paprastai po 6–10 parų. Sunkaus sepsinio šoko atvejais hiperbilirubinemija gali atsirasti anksčiau, retai viršija 100 μmol/l. Kepenų nepakankamumas gali lemti encefalopatiją, padidinti kraujavimo riziką.

*Koaguliacijos sutrikimai.* Krešėjimo sutrikimus gali rodyti trombocitų skaičiaus sumažėjimas, sunkiais atvejais jie pasireiškia diseminuotos intravazalinės koaguliacijos sindromu. Vienu metu gali susidaryti trombu smulkiose kraujagyslėse (retai stambiose) ir kraujuoti iš įvairių vietų (venų kateterizacijos vietų, operacinių žaizdų, gleivinių). Diseminuotai intravazalinei koaguliacijai būdinga pailgėjęs kraujavimo laikas, padidėjęs D-dimerų, sumažėjęs antitrombino III ir V krešėjimo faktoriaus kiekis. Fibrinogeno kiekis dažnai išlieka normalus, sumažėja tik labai sunkiais atvejais.

*Metaboliniai sutrikimai.* Visiems pacientams būdingas hipermetabolizmas, realusis energijos sunaudojimas viršija bazinę medžiagų apykaitą. Hiperglikemija būdinga daugumai pacientų, net tiems, kurie anksčiau nesirgo cukriniu diabetu.

*Virškinimo sistemos organų funkcijos sutrikimas.* Virškinimo sistemos organų pažeidimo požymiai yra žarnyno peristaltikos sutrikimai, skrandžio turinio slinkimo sulėtėjimas, stresinės gleivinės erozijos, opos, kraujavimo iš gleivinės defektų požymiai (hematinas, melena).

*Šarmų ir rūgščių, elektrolitų apykaitos sutrikimai.* Vienu metu gali būti respiraciniai ir metaboliniai šarmų ir rūgščių balanso sutrikimai. Elektrolitų apykaitos sutrikimus lemia pagrindinė liga, organų funkcijų sutrikimai, taip pat gydymo taktika.

## Sepsio pirminis infekcijos židinys

Sepsis – sisteminė uždegimo atsako reakcija į kliniškai aiškų infekcinį procesą. Infekcija pagal kilmę, pasireiškimo laiką gali būti ikihospitalinė (įgyta visuomenėje) ar hospitalinė, patvirtinta klinikiniais simptomais ar bakteriologiniais tyrimais, sukelta įvairių infekcijos sukėlėjų. Lokalios infekcijos diagnostikai pasiūlyti standartizuoti kriterijai [6].

Sepsiu gali komplikuotis bet kurios lokalizacijos infekcija, jei yra susidariusios tam palankios sąlygos. Sepsio diagnozei nustatyti ir tiksliai gydymo taktikai parinkti reikia aptikti pirminį infekcijos židinį. Klinikinėje praktikoje pasitaiko atveju, kai aiškaus pirminio infekcijos židinio nepavyksta nustatyti nei pagal esamus simptomus, nei atliktais instrumentiniais tyrimo metodais. Pažymėtina, kad tam gali turėti įtakos gydytojų

nepatyrimas, kai kurių sudėtingesnių tyrimo metodų neprieinamumas.

Dažniausi sepsio pirminės infekcijos židiniai yra apatinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija, virškinimo trakto, odos ir minkštųjų audinių, žaizdų infekcija, kraujagyslių kateterių infekcija ir kitos [7]. Pacientams, kuriems yra sepsis, gali būti nustatomi įvairūs lokalios infekcijos simptomai:

- petechinis bėrimas, galvos skausmas ir sprando rigidiškumas – meningitas;
- kosulys, skrepliavimas, karkalai, rentgeniniai plaučių pokyčiai – plaučių uždegimas;
- juosmens skausmas, dizurija, piurija – šlapimo takų infekcija;
- pilvo skausmas, pilvaplovės dirginimo simptomai – intraabdominalinė infekcija;
- lokalus paraudimas, patinimas, temperatūros pakilimas, skausmingumas, pūlingos išskyros – minkštųjų audinių, žaizdų infekcijos.

Ankstyvas sepsio diagnozės patvirtinimas leidžia laiku pasirinkti sepsio gydymo taktiką, pasiekti geresnius sepsio gydymo rezultatus. Pastaruoju metu paskelbtose sepsio gydymo gairėse rekomenduojami šie diagnostiniai tyrimai per pirmąsias valandas įtarus sepsį [10, 11]:

- Pasėliai iš galimų infekcijos šaltinių, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis (sekretas iš kvėpavimo takų, šlapimas, likvoras, infekuotos žaizdos ar skysčio sankaupos).
- Du kraujo pasėliai: iš periferinės venos, iš kiekvieno intraveninio kateterio (jei kateterizuota 48 val. ar ilgiau).
- Tyrimai atliekami skubos tvarka infekcijos lokalizacijai ir jos sukėlėjams nustatyti.
- Radiologiniai tyrimai (rentgeno, ultragarso). Dėl nestabilios paciento būklės gali būti sudėtinga atlikti invazyvias procedūras ir perkelti pacientą iš reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriaus. Jei įmanoma, diagnostiniai tyrimai atliekami prie paciento lovos.

## Mikrobiologiniai tyrimai

Klinikinę lokalios infekcijos diagnozę rekomenduojama patvirtinti mikrobiologinio tyrimo rezultatais, paėmus medžiagos iš infekcijos židinio. Sepsio diagnozei patvirtinti gali užtekti klinikinių simptomų, tačiau kraujo pa-

sėlyje rastos bakterijos padeda pagrįsti diagnozę ir skirti tikslingą antibiotikų terapiją. Per ilgesnį laiką ligoninėje sukaupta informacija reikalinga epidemiologinei situacijai išsiaiškinti, dažniausiai pasitaikantiems mikroorganizmams ir jų atsparumui antibiotikams nuolat vertinti. Infekcijos sukėlėjai gali būti bakterijos, grybeliai, virusai, parazitai, o jeigu jų randama kraujo pasėliuose, tai vadinama atitinkamai bakteriemija, fungemija, viremija, parazitemija.

Bakteriemija apibūdinama kaip gyvybingų bakterijų radimas kraujyje, tačiau ji nėra nei būtina, nei pakankama sepsio diagnozei nustatyti. Bakteremija dažnai esti trumpalaikė, kartais praeina be reikšmingų padarinių. Kitais atvejais pasireiškia sunki lokali infekcija su neabejotinomis sunkiausiomis sepsio komplikacijomis, o bakteriemijos nustatyti nepavyksta [7]. Pirminė bakteriemija nustatoma, kai kraujo pasėlyje randamos gyvybingos bakterijos, tačiau nepavyksta nei klinikiniais, nei mikrobiologiniais tyrimais patvirtinti pirminės infekcijos lokalizacijos. Pasėlis yra patikimas metodas patvirtinti infekciją, tačiau jo tyrimo rezultatai nerodo organizmo atsako ir nepadeda atskirti bakterijų kolonizacijos nuo infekcijos [12].

Įtarus sepsį atliekami mikrobiologiniai tyrimai: pasėliui paimtos medžiagos tyrimas Gramo metodu, mikroorganizmų nustatymas pasėliuose, jų jautrumas antibiotikams.

Infekciją patvirtinti padeda mikrobiologiniai tyrimai, tačiau tikslų jų rezultatų reikia laukti kelias dienas. Mikrobiologiniais tyrimais nustatyta infekcija, esant sisteminio uždegimo atsako sindromo simptomams, patvirtinta sepsio diagnozė [2, 13]. Tačiau bakterijų augimo pasėliuose galima nerasti dėl netinkamos tyrimo metodikos ar anksčiau skirtos antibakterinės terapijos. Tyrimais nustatyta, kad esant sunkiam sepsiui, kai mikrobiologiniais tyrimais nepavykta atpažinti infekcijos sukėlėjų, gydymo rezultatai yra blogesni [8].

Tradiciniai bakteriologiniai tyrimai turi trūkumų:

- sudėtinga atskirti kolonizaciją nuo infekcijos,
- gali neatpažinti mažiau paplitusių mikroorganizmų,
- užtrunka ilgai, galutinio atsakymo tenka laukti keletą parų,
- sudėtinga įvertinti ankstesnės antibiotikų terapijos įtaką,
- sunku nustatyti mišrios mikrofloros klinikinę svarbą,

- sudėtinga interpretuoti normaliai mažo virulentiškumo mikroorganizmus.

Vien tik mikrobiologinių tyrimų duomenimis, be klinikinio įvertinimo negalima atsakyti į klausimą, ar tai yra infekcija, ar tik kolonizacija (pvz., kateterio, endotrachėjinio vamzdelio). Mikrobiologiškai tiriant bakterijų augimo pasėliuose gali nebūti, nors medžiaga pasėliui buvo paimta tiksliai iš infekcijos židinio. Tai gali būti susiję su prieš tyrimą skirtų efektyvių antibiotikų poveikiu, netiksliai iš židinio paimta medžiaga (trachėjos sekreto aspiracija, o ne sekretas iš smulkiųjų bronchų, esant židininei pneumonijai) arba pasėliai paimti į infekcijos sukėlėjui netinkamos terpės (pvz., *Pneumocystis carinii*).

Kadangi mikrobiologiniai tyrimai užtrunka ilgiau, o tikslus sepsio diagnozės patvirtinimas gali paveikti antibiotikų terapiją, infekcijos židinio sanacijos taktiką, pasėliui paimtos medžiagos (skreplių, šlapimo) tyrimas Gramo metodu ne visada atitinka galutinius pasėlių rezultatus ir gali lemti neadekvačią antibiotikų terapiją [14].

Klinicistai yra linkę skirti sunkių būklių (sunki trauma, būklė po sudėtingų operacijų, pankreatitas) pacientams antibiotikų terapiją, kai yra sisteminio uždegimo atsako simptomai, bet dar nėra patvirtintos bakterinės infekcijos. Tokia gydymo taktika skatina gausesnį antibiotikų vartojimą, atsparumo antibiotikams didėjimą. Ankstyvai sepsio diagnostikai ir gydymo taktikos parinkimui reikalingi tikslesni ir greitai atliekami diagnostiniai tyrimai.

### **Infekcinės kilmės uždegimo laboratoriniai tyrimai**

Anksti nustatyta diagnozė ir sisteminio uždegimo atsako į infekciją įvertinimas yra labai svarbus paciento gydymo sėkmei. Patikslinti infekcinį procesą padeda laboratoriniais tyrimais nustatomi įprasti uždegiminį procesą atspindintys rodikliai (leukocitozė, neutrofilija, prokalcitoninas, C reaktyvusis baltymas).

Infekcijai ir sepsiui specifiškesni ir jautresni nei įprasti klinikiniai simptomai galėtų būti bakterijų išskiriamos medžiagos ir organizmo gynybą nuo mikroorganizmų atspindintis nespecifinis įgimtas imunitetas. Įgimtam imunitetui priskiriami uždegimą skatinantys ir slopinantys uždegimo mediatoriai, išskiriami makrofagų,

neutrofilų ir endotelio ląstelių dėl mikrobu poveikio. Įgimtas imunitetas, saugodamas organizmą nuo infekcijos, sukelia uždegimo atsaką, siekia apriboti infekcinį procesą, apsaugoti, kad neišplistų, ir sunaikinti į organizmą prasiskverbusius mikroorganizmus.

Darnus uždegimą slopinantis atsakas reikalingas apriboti uždegimą skatinančius veiksnius. Organizmo atsakas į infekciją ir jo padariniai priklauso nuo į sterilius audinius prasiskverbusių mikroorganizmų virulentiškumo ir jų kiekio. Pirmieji sepsio klinikiniai simptomai yra panašūs į neinfekcinės kilmės sisteminio uždegimo simptomus. Sunkiam sepsiui būdingi simptomai ir organų funkcijų sutrikimus atspindinčios laboratorinių tyrimų reikšmės nustatomos vėliau. Pasireiškus sepsio klinikiniais simptomams, anksti ir tiksliai patvirtinti infekciją ir sepsio diagnozę gali padėti infekcijos žymenys, kurie, tyrimų duomenimis, yra specifiskesni už klinikinius simptomus ir įprastus laboratorinius tyrimus.

- Bakterijų DNR/rDNA: polimerazės grandinės reakcija, fluorescencinė *in situ* hidrolizacija;
- Bakterijų produktai: endotoksinas, kitos bakterijų membraną sudedamosios dalys;
- Įgimtas imuninis atsakas: neutrofilai (nuokrypis į kairę), citokinai, interleukinai, C reaktyvusis baltymas, prokalcitoninas, neopterinas, neutrofilų produktai, elastazė, laktoferinas, fosfolipazė A<sub>2</sub>, koaguliacijos ir fibrinolizės produktai.

### Uždegimo mediatoriai

Kol kas uždegimą skatinančių ir slopinančių mediatorių vaidmuo patvirtinant mikrobine infekciją ir antibakterinės terapijos efektyvumą lieka neaiškus, todėl reikia tolesnių tyrinėjimų. Klinikinėje praktikoje dar tik pradėdami diegti greitai atliekami citokinų ir kitų uždegimo mediatorių tyrimai. Šiuo metu tokie tyrimai užtrunka ilgai, yra sudėtingi ir brangūs.

Uždegimo mediatoriai yra nevienalytė ląstelių mediatorių grupė. Jiems būdinga greitas sužadimas ir trumpa pusinio irimo trukmė. Maksimalus citokinų kiekis serume nėra tiesiogiai susijęs su uždegimo atsako sunkumu. Jų sintezę skatina įvairios etiologijos veiksniai. Infekciniam procesui ir uždegimo atsako intensyvumui specifiskesni yra IL-6 ir IL-8, mažiau specifiški – TNF- $\alpha$ , IL-1 ir IL-10 [15, 16]. IL-6 ir IL-8 koreliuoja su sepsio baigtimi, daug mažesni jų kiekiai

rasti sveikstančių pacientų kraujyje [17]. Uždegimą skatinančių ir slopinančių citokinų kiekis kraujyje yra reikšmingas įvairaus sunkumo infekcijų ir sepsio prognozei, nurodo organų veiklos sutrikimo ir mirtingumo riziką. Aktyvinto komplemento produktų (C3a), IL-6 ir IL-8, fosfolipazės A<sub>2</sub> gerokai didesni kiekiai rasti, kai sepsio eiga nepalanki, didesnis jų kiekis kraujyje leido prognozuoti infekciją ir bakteriemiją karščiuojantiems ligoninės pacientams [18–20].

### Prokalcitoninas

Šiuo metu prokalcitonino testas yra jautriausias ir specifiskiausias infekcinės kilmės uždegimo tyrimas. Jo kiekis neišplitusių lokalių infekcijų atvejais yra normos ribose arba minimaliai padidėjęs, todėl jis nėra tokių infekcijų diagnostikos rodiklis. Prokalcitonino tyrimas padeda diferencijuoti bakterines ir virusines infekcijas, neinfekcinės kilmės uždegimo būkles, prognozuoti kamos nekrozės infekavimąsi, sepsinių komplikacijų progresavimą. Įvertinant klinikinę uždegimo eigą rekomenduojama atlikti prokalcitonino tyrimą bent vieną kartą per parą.

Normalios medžiagų apykaitos sąlygomis prokalcitoninas yra skyd liaukės ląstelėse gaminamo hormono kalcitonino propeptidas. Infekcijų metu prokalcitoninas gaminamas ir kituose audiniuose, daugiausia monocituose, kepenų, plaučių, inkstų ląstelėse ir nepakitęs patenka į kraują [21]. Jų kiekis sveikų žmonių kraujyje neviršija 0,1 ng/ml, neinfekcinės kilmės sisteminio uždegimo atsako atvejais siekia 0,5–2,0 ng/ml, o esant sunkiam sisteminio uždegimo atsakui – 2–10 ng/ml. Prokalcitonino kiekis sepsio atvejais paprastai viršija 1–2 ng/ml, pasiekdamas 10–100 mg/ml ir daugiau. Sepsio diagnozės tikimybė didėja, jei prokalcitonino kiekis didesnis nei 2,0 ng/ml, jeigu mažesnis nei 0,5 ng/ml – sepsio tikimybė maža. Jei prokalcitonino randama daugiau kaip 10,0 ng/ml (neretai iki 100 ng/ml), tai beveik neabejotinai yra susiję su sunkiu sepsiu, sepsiniu šoku.

Prokalcitonino vaidmuo sepsio patogenezėje kol kas yra neaiškus. Prokalcitonino susidarymą skatina bakterijų toksinai, audinių pažeidimas dėl operacijų, traumų ir nudegimų, užsitęsęs šokas. Į kraują patekus bakterijų toksinams, prokalcitonino kiekis kraujyje didėja po 4 valandų, stabili jo koncentracija randama po 8–24 valandų ir tokia išlieka iki 24–48 valandų [22]. Po tin-

kamo sėkmingo gydymo prokalcitonino kiekis kraujyje greitai mažėja, tai rodo gerą prognozę pasveikti. Išliekantis didelis ar didėjantis prokalcitonino kiekis yra nepalankios prognozės požymis. Kadangi prokalcitonino gyvavimo puslaidis yra daug ilgesnis (22–35 val.) nei citokinių, todėl prokalcitonino kraujyje randama ilgesnį laiką. Palyginti su C reaktyviuoju baltymu ir citokinais, prokalcitonino kiekis kraujyje greičiau didėja uždegimo pradžioje ir sumažėja uždegimui baigiantis. Klinikiniu vertinimu, prokalcitoninas nėra idealus sepsio diagnostikos rodiklis, tačiau jis pranašesnis už C reaktyvų baltymą, kuris nurodo tik esamą uždegimą. Ilgalaikiai tyrimai parodė, kad prokalcitoninas yra specifiskesnis diagnozuojant sepsį ir infekciją už citokinus ir C reaktyvų baltymą [23].

Rimstant sepsio sukeltam uždegimui prokalcitoninas mažėja kraujyje iki normalių reikšmių (<0,5 ng/ml) greičiau nei per 24 valandas. Todėl kartotiniai prokalcitonino vertinimai naudingi nustatyti sepsio klinikinę eigą, numatyti sepsio sukeliamas komplikacijas, gydymo rezultatus ir sveikimo prognozę. Tinkamai gydant sepsį prokalcitonino kiekis kraujyje mažėja iki normalių reikšmių, tai rodo, kad sisteminis atsakas į infekciją yra kontroliuojamas, tačiau nerodo, kad infekcija visiškai sunaikinta.

Prokalcitonino tyrimas gali padėti atskirti sepsį nuo neinfekcinės kilmės ūmių uždegimo būklių. Jo kiekis mažai kinta esant lokaliai, neišplitusiai infekcijai, lėtiniam audinių uždegimui ar autoimuniniam procesui. Prokalcitonino kiekis gali būti padidėjęs kraujyje dėl infekcijos kilus SUAS, iškart po operacijos ir traumos, hemoraginio, kardiogeninio šoko, kai dar neprasidėjusi infekcija, po dirbtinės kraujo apytakos [22, 24–26]. Manoma, kad tai gali būti susiję su endotoksemija, atsiradus žarnyno hipoperfuzijai ir įvykus bakterijų ir produktų translokacijai. Tačiau prokalcitoninas visada padidėja esant sepsiui, didžiausios prokalcitonino koncentracijos kraujyje būdingos sunkioms bakterinėms infekcijoms, kiekis kraujyje tiksliausiai koreliuoja su sepsio sunkumo laipsniu [27, 28].

Prokalcitoninas rekomenduojamas kaip greitas tyrimas ankstyvai sepsio diagnostikai pacientams, kurių imunitetas nenuslopintas. Jis geriau tinka tomis aplinkybėms, kai reikia skubiai spręsti, ar pacientui yra infekcija, ar jam reikalingi pasėliai ir empirinė antibiotikų

terapija. Padidėjęs prokalcitonino kiekis kraujyje nurodys infekcijos sukeltą sisteminį uždegimo atsaką ir padidėjusią organų veiklos sutrikimo riziką. Kasdieniai, kartotiniai uždegimo žymenų tyrimai yra vertingesni nei vienkartinis tyrimas. Prokalcitoninui tampant įprastu tyrimu sepsio diagnostikai ir sunkių būklių pacientams įvertinti, gali sumažėti nepagrįstas antibiotikų skyrimas, sutrumpėti gydymas ir sumažėti gydymo sąnaudos.

## C reaktyvusis baltymas

C reaktyvusis baltymas (CRB) yra ūmios fazės proteinas, daug metų siejamas su uždegimu ir infekciniu procesu. Normalus šio baltymo kiekis kraujyje yra nuo 0,3 mg/l iki 1,7 mg/l, sveikiems žmonėms visada esti mažiau nei 10 mg/l. C reaktyvusis baltymas sintetinamas kepenyse audinių pažeidimo ir uždegimo metu. Jo kiekis kraujyje didėja lėčiau ir ilgesnį laiką išsilaiko padidėjęs, uždegimui rimstant. Pašalinus infekciją, CRB kiekis pradeda mažėti, dideli jo kiekiai randami dar keletą parų. Pusinis irimo laikas – 19 valandų. Tęsiantis uždegimui CRB kiekis lieka padidėjęs ilgą laiką. C reaktyviojo baltymo kiekis yra nesusijęs su infekcijos ir sepsio sunkumo laipsniu. Daugiausia CRB padidėja dėl sunkių bakterinių ir grybelinių infekcijų, mažiau – dėl virusinių. Lėtinėms infekcijoms būdingas vidutiniškai padidėjęs CRB kiekis. Jis smarkiai didėja esant neinfekcinėms būklėms: po traumų, operacijų, nudegimų, dėl audinių nekrozės, piktybinių navikų ir kitų ligų [29].

CRB padidėjimas yra nespecifinis infekcijai ir vertinamas kartu su kitais tyrimų rezultatais. Tobulėjant laboratoriniams metodams CRB tyrimas išpopuliarėjo, taikomas įvairių ligų, bet dažniau – infekcijų ir sepsio atvejais. Jeigu jo kiekis yra didesnis nei 50 mg/l, uždegimo reakcijos intensyvumas yra didelis. Vienkartinis CRB tyrimas yra mažiau informatyvus. Sepsio diagnostikai ir terapijos efektyvumui vertinti naudingesni yra kartotiniai tyrimai. Infekciją galima įtarti, jei CRB didėja per keletą parų, kai nėra kitų uždegimą skatinančių veiksnių. Tyrimai rodo, kad prasidėjus infekcinėms komplikacijoms ir sepsiui CRB gerokai padidėja [28, 30]. Būtina įvertinti kitus CRB padidėjimą skatinančius veiksnius, operacijos ir pagrindinės neinfekcinės kilmės ligos įtaką.

Pradėjus gydymą nuolat padidėjęs arba didėjantis CRB rodo arba neteisingą diagnozę, arba neveiksmin-



gą, netinkamą gydymą. Priešingai, CRB mažėjimas reiškia sepsinio proceso mažėjimą ir sveikimą [21, 28]. Ar galima nutraukti antibiotikų skyrimą sunkių būklių pacientams sumažėjus CRB, yra diskusinis klausimas ir jį atsakyti reikia papildomų tyrimų.

### Kraujo krešumo tyrimai

Aktyvinto proteino C sėkmingas vartojimas gydant sunkų sepsį atkreipė dėmesį į krešumo sistemos vaidmenį sepsio patogenezėje [30]. Sepsiu būdinga krešumo sistemos aktyvacija kartu su fibrinolizės sistemos aktyvacija. Rečiau nustatoma diseminuota intravazalinė koaguliacija. Sunkaus sepsio atvejais kinta antitrombino III, aktyvinto VII faktoriaus, protrombino, d-dimeryų, proteino C, audinių plazminogeno aktyvatoriaus kiekis kraujyje [32, 33]. Hiperkoaguliacija siejama su organų veiklos sutrikimų rizika. Daugeliui pacientų, kuriems yra sunkus sepsis, būdinga trombocitopenija. Nors krešumo sutrikimai atsiranda anksti, jų vertė ankstyvai sepsio diagnostikai yra menka. Nemažai daliai pacientų, kuriems yra sunkus sepsis, organų veiklos sutrikimai ir nepalanki ligos baigtis, didesnių krešumo faktorių kiekio pokyčių nebūna. Šių faktorių prognozinės vertės specifiškumas ir jautrumas neatitinka dabarties lūkesčių.

### PIRO sistema

Kadangi ACCM/SCCM kriterijai turi trūkumų, ne visai atspindi sepsio vystymąsi, buvo pasiūlyta PIRO sistema (Polinkis / Infekcija / Reagavimas / Organų funkcijų sutrikimai) [34–37]. Ši sistema turi panašumų su navikų diagnostikai naudojama TNM sistema. PIRO sistema atspindi sepsio sukeltus kompleksinius organizmo pokyčius. Sepsis komplikuoja įvairias ligas, dažniau pasitaiko didesnės infekcijų rizikos pacientams. Jo eiga ir baigtis gali labai skirtis. Pavyzdžiui, sunkiu sepsiu komplikavęsis meningitas, sukeltas meningokokų prieš tai sveikam jauno amžiaus pacientui, ir hospitalinė pneumonija senyvo amžiaus pacientui, sergančiam daugeliu lėtinių ligų, turinčiam pažeistą imuninę funkciją ir ilgą laiką gydomam lignoninėje. Pripažįstama, kad PIRO sistema yra labiau hipotezės iškeliantis sepsio stadijų modelis, skirtas tolesniems moksliniams tyrimams.

*Polinkis.* Didesnį sunkių infekcinių komplikacijų ir sepsio polinkį lemia organizmo savybės pasipriešinti infekcijos plitimui ir sureaguoti į terapines intervencijas: amžius, lytis, funkcinė būklė, lėtinės ligos (cukrinis diabetas, piktybiniai navikai, kepenų ligos), genetiniai veiksniai, mityba, aplinkos ir socialiniai veiksniai. Pre-disponuojančių veiksnių įtaka genų polimorfizmui žmogaus genome keičia įgimtą imuninį atsaką prasidėjus infekcijai [34].

*Infekcija.* Daugelis veiksnių gali turėti įtakos ligos baigčiai ir reagavimui į taikomas terapines intervencijas: infekcijos židynys, mikroorganizmų tipas ir rūšis (gramteigiami, gramneigiami, grybeliai, virusai), virulentiškumas, išplitimas, empirinės ir tikslingos antibiotikų terapijos adekvatumas [35].

*Reagavimas.* Organizmo reakcijos į infekciją intensyvumas yra nulemtas paciento genetinių, mikroorganizmų veiksnių ir pagrindinės ligos ypatybių, vertinamas įprastais kraujo laboratoriniais rodikliais: tai leukocitų skaičius, prokalcitoninas, C reaktyvusis baltymas, laktatas. Iki susirgdami sunkia ikihospitalinės kilmės infekcija buvę sveiki pacientai paprastai aktyviai reaguoja į infekciją, kyla stiprus uždegimo atsakas, sutrikdantis mikrocirkuliaciją ir organų funkcijas. Kitaip į besivystančias infekcines komplikacijas reaguoja sunkios užsitęsiosios ligos išvarginti ilgai gydomi pacientai. Jiems būdinga imunosupresijos būklė ir vangus uždegimo atsakas [36].

*Organų funkcijų sutrikimas.* Sepsis sukelia labai skirtingo pobūdžio organų funkcijų sutrikimus, todėl retai pasitaiko vienoda sepsio sukeltų komplikacija seka. Skiriasi įvairių organų funkcijų sutrikimai, jų sunkumo laipsnis, sutrikusios funkcijos organų skaičius. Vieniems pacientams sepsis iš pradžių pasireiškia šoku, kitiems ūminiu respiracinio distreso sindromu ar inkstų veiklos nepakankamumu. Tai lemia genetinės savybės, infekcijos ypatybės, pagrindinė liga, lėtinės ligos, pasirinkta gydymo taktika ir kiti dar nežinomi veiksniai [37].

### Sepsio diagnostikos kriterijai apmokant už sepsio gydymą Lietuvos lignoninėse

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. spalio 27 d. įsakyme Nr. V-820 „Dėl sepsio gydymo stacionariųjų paslaugų teikimo asmens sveikatos priežiūros įstaigose reikalavimų, bazinių kainų ir apmo-

**2 lentelė.** Sepsio diagnostikos kriterijai Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. spalio 27 d. įsakyme Nr. V-820 „Dėl sepsio gydymo stacionariųjų paslaugų teikimo asmens sveikatos priežiūros įstaigose reikalavimų, bazinių kainų ir apmokėjimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ [38]

Sepsis (ligos kodai pagal Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimtąją redakciją – A39.2, A39.4, A40, A41)	Tai organizmo sisteminis uždegimo atsakas į infekciją, kuriam būdinga: – kūno temperatūra $>38$ °C arba $<36$ °C; – širdies susitraukimų dažnis $>100$ k/min. (naujagimių $>180$ k./min., kūdikių ir vaikų iki 12 m. $>160$ k./min.); – kvėpavimo dažnis $>20$ k/min. (naujagimių $>60$ k./min., kūdikių ir vaikų iki 12 m. $>40$ k./min.); – leukocitų kiekis kraujyje $>15 \times 10^9$ /l arba $<4 \times 10^9$ /l
Sepsio diagnozė patvirtinama nustačius	– bakteriemiją (bent kartą gavus teigiamą kraujo pasėlio rezultatą); – teigiamą intraveninio gydymo antibakteriniais vaistais poveikį.
Jei kraujo pasėlio rezultatas neigiamas, sepsis diagnozuojamas nustačius	– šio aprašo pirmame punkte išvardytus rodiklius; – C reaktyviojo baltymo koncentraciją $>100$ mg/l ir (ar) prokalcitonino koncentraciją $>2$ nmg/ml; – teigiamą intraveninio gydymo antibakteriniais vaistais poveikį; – dauginį (daugiau nei dviejų organų) pakenkimą: – inkstų – kreatinino klirensą $<60$ ml/min. ir (ar) $>150$ $\mu$ mol/l kreatinino koncentraciją kraujyje; – kepenų – asparagininės transaminazės (serumo – gliutamatoksaloacetattransaminazės) koncentraciją $>40$ u/l ir (ar) alanininės transaminazės (serumo gliutamatpiruvattransaminazės) koncentraciją kraujyje $>40$ u/l, ir (ar) šarminės fosfatazės koncentraciją kraujyje $>120$ u/l, ir (ar) gama gliutamiltanspeptidazės koncentraciją $>40$ u/l, naujagimių – viršijančią amžiaus normą; – širdies ir kraujagyslių sistemos – sistolinį kraujo spaudimą $<90$ mmHg (jei nėra kitų priežasčių, dėl kurių gali sumažėti kraujospūdis) ir(ar) ritmo sutrikimą, ir(ar) kairiojo skilvelio išmetimo frakciją $<30\%$ , naujagimių ir kūdikių – mažesnę nei amžiaus norma sistolinį kraujo spaudimą; – kvėpavimo sistemos – parcialinį deguonies slėgį arteriniame kraujyje $<60$ mmHg ir (ar) parcialinį anglies dvideginio slėgį arteriniame kraujyje $>50$ mmHg, ir (ar) jei taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija; – krešumo sistemos – trombocitų skaičių $<100 \times 10^9$ /l ar $>500 \times 10^9$ /l ir (ar) $<30\%$ protrombino indeksą, jei nebuvo vartojama peroralinių antikoagulantų.

kėjimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ nustatyti sepsio diagnostikos kriterijai suaugusiems ir naujagimiams pacientams (2 lentelė) [38]. Šie kriterijai buvo sudaryti apmokėti už ligoninėse suteiktas sepsio gydymo paslaugas, kurios paprastai būna didesnės nei kitų būklių gydymo. Pagal šiuos kriterijus sepsio (sisteminio uždegimo atsako į infekciją) diagnozė patvirtinama nustačius bakteriemiją (bent kartą gavus teigiamą kraujo pasėlio rezultatą) ar teigiamą intraveninio gydymo antibakteriniais vaistais poveikį. Pažymėtina, kad bakteriemija nustatoma ir teigiamas antibakterinių vaistų poveikis įvertinamas anksčiausiai po dviejų trijų sepsio gydymo parų. Tiksliai anksti nustatyta diagnozė, skirtas adekvatus gydymas per pirmas valandas ir paras gali būti lemiamas. Teigiamam antibakterinių vaistų poveikiui vertinti nenurodyti aiškūs klinikiniai kriterijai, todėl galimas subjektyvus sprendi-

mo veiksnys. Dėl šių priežasčių tokie diagnostikos kriterijai netinka ankstyvajai diagnostikai, nepriimtini klinikiniams ir epidemiologiniams tyrimams, jais negalima įvertinti sepsio paplitimo šalies ligoninėse.

Sepsis yra gana sudėtinga būklė, reikalaujanti ankstyvo, aktyvaus ir brangesnio gydymo, kai sutrinka bent vieno organo funkcijos. Sepsio gydymo paslauga gali būti brangiau apmokama tol, kol išlieka daugiau nei dviejų organų funkcijų sutrikimai. Pagal tarptautinėje praktikoje priimtus sepsio diagnostikos kriterijus sunkiam sepsiui patvirtinti užtenka bent vienos organų sistemos funkcijos sutrikimo, o dauginis organų funkcijų sutrikimo sindromas diagnozuojamas, kai būna dviejų ir daugiau organų veiklos sutrikimų.

Su sepsiu siejamos būklės (septicemija ir meningokokcemija, A39.2, A39.4, A40, A41) koduojamos

pagal tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimtąją redakciją (TLK-10), tačiau šioje sistemoje nėra sepsio, sunkaus sepsio ir sepsinio šoko kodų. Septicemijos ir meningokokcemijos terminai yra neapibrėžti, netiksliai apibūdina sepsio procesą. Mūsų šalies gydymo stacionarai gydymo istorijoje ir statistinėje formoje paprastai koduoja pagrindinę ligą, o ne jos komplikacijas (sepsį ir organų funkcijų sutrikimus), todėl pagal dabar vyraujančią praktiką iki šiol tiksliai sepsio, sunkaus sepsio epidemiologinė analizė negalima.

### Tarptautinė 2001 metų sepsio kriterijų konferencija

2001 metų tarptautinėje sepsio konferencijoje buvo pasiūlyti ankstesnių 1991 metų diagnostinių kriterijų pakeitimai [13]. Pripažinta, kad sepsis yra labiau kompleksiška būklė, nei manyta. Ši konferencija rekomendavo kasdienėje praktikoje ir moksliniams tikslams toliau naudoti prieš dešimtmetį pasiūlytą sepsio, sunkaus sepsio ir sepsinio šoko koncepciją, tačiau pažymėjo, kad

ji tiksliai neatspindi organizmo reagavimo į infekciją. Rekomenduoti sepsio klinikiniai simptomai yra daug įvairesni, nei anksčiau naudoti, apima platesnį simptomų ir rodiklių sąrašą, geriau apibūdinantį sepsiui būdingą atsaką į infekciją. Sepsio diagnozė nustatoma, kai patvirtinama ar įtariama infekcija ir su ja susiję bendrieji, uždegimo, hemodinamikos, organų funkcijų sutrikimai ir audinių hipoperfuzijos rodikliai (3 lentelė).

- Bendrieji rodikliai: karščiavimas ar hipotermija, tachikardija, tachipnėja, sutrikusi sąmonė, ryškios edemos arba teigiamas skysčių balansas, hiperglikemija (nesergantiems cukriniu diabetu).
- Uždegimo rodikliai: leukocitozė arba leukopenija, normalus leukocitų skaičius su nuokrypiu į kairę, padidėjęs C reaktyviojo baltymo ir prokalcitonino kiekis kraujyje.
- Hemodinamikos rodikliai: arterinė hipotenzija, padidėjusi susimaišiusio veninio kraujo deguonies saturacija (SvO<sub>2</sub>) ir širdies indeksas.
- Audinių perfuzijos rodikliai: hiperlaktatemija, sulėtėjęs kapiliarų prisipildymas.

**3 lentelė.** 2001 m. tarptautinės sepsio konferencijos pasiūlyti diagnostikos kriterijai [13]

Infekcija	Patvirtintas ar įtariamas patologinis mikroorganizmų sukeltas procesas ir būdingi rodikliai
Bendrieji rodikliai	Karščiavimas (>38,3 °C) ar hipotermija (<36,0 °C) Tachikardija, >90 k/min. Tachipnėja, >30 k/min. Sutrikusi sąmonės būklė Ryškios edemos arba teigiamas skysčių balansas (>20 ml/kg per 24 val.) Hiperglikemija >7,7 mmol/l (nesergantiems cukriniu diabetu)
Uždegimo rodikliai	Leukocitozė (>12,0 × 10 <sup>9</sup> /l) arba leukopenija (<4,0 × 10 <sup>9</sup> /l) Normalus leukocitų skaičius su nuokrypiu į kairę (>10% jaunų formų) Padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis plazmoje Padidėjęs prokalcitonino kiekis plazmoje
Hemodinamikos rodikliai	Arterinė hipotenzija (sistolinis kraujo spaudimas <90 mmHg, vidutinis <70 mmHg, arba sistolinio staigus sumažėjimas >40 mmHg) Susimaišiusio veninio kraujo deguonies saturacija (SvO <sub>2</sub> ) >70% Širdies indeksas >3,5 l/min./m <sup>2</sup>
Organų funkcijų sutrikimo rodikliai	Arterinė hipoksemija (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg) Ūmi oligurija (diurezė <0,5 ml/kg/val. per 2 val.) Kreatinino kiekio didėjimas serume >44 mmol/l Koaguliacijos sutrikimai (INR > 1,5 arba APTT > 60 s.) Žarnų nepraeinamumas (nėra žarnų peristaltikos) Trombocitopenija (trombocitų <100×10 <sup>9</sup> /l) Hiperbilirubinemija (bendro bilirubino >70 μmol/l)
Audinių perfuzijos rodikliai	Hiperlaktatemija (>1 mmol/l) Sulėtėjęs kapiliarų prisipildymas

- Organų funkcijų sutrikimo rodikliai: arterinė hipoksemija, ūmi oligurija, keatinino kiekio didėjimas serume, koaguliacijos sutrikimai, žarnų nepraeinamumas, trombocitopenija, hiperbilirubinemija.

Vaikams ir naujagimiams skiriasi kai kurių rodiklių reikšmės ar jų interpretacija: kūno temperatūra, tachikardija, tachipnėja, arterinė hipotenzija, širdies indeksas, susimaišiusio veninio kraujo deguonies saturacija.

Sepsio ir sunkaus sepsio diagnostiką (pagal 2001 m. tarptautinės sepsio konferencijos pasiūlytus kriterijus) galėtų palengvinti toks klausimynas [13].

1. Ar pacientui yra diagnozuota infekcija (bent viena iš paminėtų)?
  - Pneumonija.
  - Šlapimo takų infekcija.
  - Intraabdominalinė infekcija.
  - Odos / minkštųjų audinių infekcija.
  - Žaizdų infekcija.
  - Kraujagyslių kateterių infekcija.
  - Centrinės nervų sistemos infekcija.
  - Kita.
2. Ar pacientui yra nustatyti su infekcija susiję rodikliai (laboratoriniai tyrimai atlikti ne vėliau kaip prieš 24 val.)?
  - Karščiavimas ( $>38,3$  °C) arba hipotermija ( $<36,0$  °C).
  - Tachikardija ( $>90$  k/min.).
  - Tachipnėja ( $>30$  k/min.).
  - Sutrikusi sąmonės būklė.
  - Leukocitozė ( $>12,0 \times 10^9/l$ ) arba leukopenija ( $<4,0 \times 10^9/l$ ).
  - Leukogramoje nuokrypis į kairę ( $>10\%$  jaunų formų).
  - C reaktyvusis baltymas plazmoje ( $\geq 100$  mg/l).
  - Prokalcitonino testas ( $\geq 2$  ng/ml).
  - Hiperglikemija  $>7,7$  mmol/l (nesergantiems cukriniu diabetu).

Jei pacientui yra diagnozuota infekcija ir nustatyti su infekcija susiję rodikliai, įtariamas sepsis. Kuo daugiau randama su infekcija susijusių rodiklių, tuo daugiau bus pagrįsta sepsio diagnozė.

Būtina atlikti tokius tyrimus:

- Kraujo pasėlis.

- Laktato tyrimas, arterinio kraujo dujų, šarmų ir rūgščių tyrimas.
- Bendrasis kraujo tyrimas su leukograma.
- Biocheminis kraujo tyrimas (elektrolitai, bilirubinas, kreatininas serume).
- Koagulograma.
- Gliukozė kraujyje.
- C reaktyvusis baltymas plazmoje ir prokalcitonino testas.

3. Ar pacientui yra ūmiai dėl sepsio išsivystęs organų funkcijų sutrikimas?

- Arterinė hipotenzija, koregavus hipovolemiją (sistolinis kraujo spaudimas  $< 90$  mmHg, vidutinis  $< 65$  mmHg arba sistolinio staigus sumažėjimas  $> 40$  mmHg).
- Arterinė hipoksemija ( $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg).
- Ūmi oligurija (diurezė  $< 0,5$  ml/kg/val. per 2 val.).
- Hiperkreatininemija (serume kreatinino  $> 177$   $\mu$ mol/l arba didėjimas  $> 44$   $\mu$ mol/l).
- Hiperbilirubinemija (bendrojo bilirubino  $> 70$   $\mu$ mol/l).
- Trombocitopenija (trombocitų  $< 100 \times 10^9/l$ ).
- Krešumo sutrikimai (INR  $> 1,5$  arba APTT  $> 60$  s).
- Hiperlaktatemija ( $> 2,0$  mmol/l).

Jei patvirtinamas dėl sepsio išsivystęs organų funkcijų sutrikimas, paciento būklė atitinka sunkaus sepsio kriterijus.

## Diskusija

Sunkus sepsis yra nemenkas iššūkis šiuolaikinei medicinai, tačiau jos mastą sudėtinga įvertinti dėl didelių terminijos ir diagnostikos kriterijų skirtumų. Pažymėtina, kad iki šiol sepsis nėra aiškus nozologinis vienetas, sukeltas vieno aiškaus etiologinio veiksnio, ir nėra nė vieno klinikinio simptomo ar diagnostinio, laboratorinio tyrimo, neabejotinai patvirtinančio sepsio diagnozę.

Sunkios būklės pacientui gali būti įvairių klinikinių simptomų, susijusių su pagrindine liga ir jos sukeltomis komplikacijomis, lėtinėmis ligomis, lokalia infekcija ir sepsiu. Dėl sunkių lėtinių ligų klinikiniai sepsio simptomai gali būti ne tokie ryškūs. Pacientams, kuriems yra imunosupresijos būklės (cukrinis diabetas, alkoholizmas, uremija, cirozė, limfoproliferacinės ligos, įgytas

imunodeficitu sindromas, chemoterapija, kortikosteroidų vartojimas, ilgalaikiai mitybos sutrikimai), lokaliai ir sisteminės infekcijos simptomatika bus mažiau ryški. Reikia atsižvelgti į visus šių pacientų būklės pasikeitimus, nes ankstyvieji infekcijos požymiais gali būti tik padidėjęs kvėpavimo tūris (hiperventiliacija) ir sąmonės sutrikimas. Imunosupresijos būklių pacientams dažnesnė hipotermija ir leukopenija.

Sisteminio uždegimo atsako į infekciją įvertimas ir ankstyva diagnostika yra labai svarbu gydymo taktikai ir rezultatams. SUAS simptomai nėra specifiniai infekcijai. Diagnostikos sunkumą sukelia tai, kad šie simptomai atspindi nespecifinę uždegimo atsako reakciją, kurią gali sukelti infekciniai ir įvairūs neinfekciniai veiksniai. Sepsio diagnozė bus pagrįsta, jei paciento sisteminio uždegimo simptomus pavyksta susieti su lokalia infekcija. Toks panašus uždegimo atsakas gali būti sergant sunkiu pankreatitu, po didelių traumų, nudegimų ir kitų sunkių organų audinių pažeidimų dar neprasidėjus infekcinėms komplikacijoms. Diagnozuoti, ar atsiranda infekcinės komplikacijos pacientams, kuriems yra sunkūs organų funkcijų sutrikimai, šokas, yra sudėtinga. Audinių pažeidimas dėl operacijos ar traumos, hematomos, nudegimai, pankreatitas – vienos dažniausių neinfekcinio SUAS priežasčių. Kitos sisteminio uždegimo priežastys gali būti metaboliniai veiksniai, piktybinės, neurologinės ligos, medikamentinė terapija.

Sepsis yra klinikinis sindromas, pasireiškiantis žalingu intensyviu organizmo uždegimo atsaku į infekcinį procesą. Infekcija sukelia sisteminį uždegimo atsaką (kūno temperatūros ir leukocitų skaičiaus kraujyje pakitimai, tachikardija, tachipnėja), tačiau sudėtinga atskirti, kada fiziologinis atsakas į infekciją tampa organizmą žalojančiu atsaku.

Klasikiniai infekcijos simptomai yra karščiavimas ir leukocitozė. Karščiavimas yra vienas iš pirmųjų prasidėjusios infekcijos simptomų. Tyrimai rodo, kad temperatūros pakilimas yra apsauginė, organizmui naudinga reakcija. Paciento kūno temperatūros matavimas yra įprastas intensyviojoje terapijoje. Karščiavimas yra labai būdingas infekcijai, bet sunkių būklių pacientams karščiavimą dažnai sukelia neinfekcinės kilmės priežastys [39]. Tarp karščiavimo ir ligos sunkumo nėra tiesioginio ryšio. Dažnai pasitaiko didelis temperatūros pakilimas esant lokaliai infekcijai ir normali kūno temperatūra ar

net hipotermija sunkaus sepsio atvejais. Hipotermija būna maždaug dešimtadaliui pacientų, dažniausiai senyvo amžiaus, sergančių sunkiomis lėtinėmis ligomis ir imunosupresinėmis būklėmis.

Leukocitozė, nuokrypis į kairę leukogramoje yra būdingi sepsio požymiai. Leukocitų skaičiaus ir formulės įvertinimas yra įprastas, daugeliui sunkių būklių pacientų kasdien atliekamas tyrimas. Leukocitozė būdinga ne tik infekcijai, bet ir neinfekcinės kilmės ligoms, sunkiai traumai, miokardo infarktui, kraujavimui į virškinimo sistemos organus, kraujo transfuzijoms, kai kurių vaistų poveikiui. Sisteminiam uždegimui būdingas nuokrypis į kairę leukogramoje rodo, kad nauji, jauni leukocitai patenka į kraują iš kaulų čiulpu. Dėl leukocitų skaičiaus ir formulės tyrimo paprastumo, tai tapo įprastu infekcijos vertinimo rodikliu. Kartais pacientams, ypač tiems, kuriems yra imunodeficitu būklės, užsitęsęs kritinei būklei nustatoma leukopenija.

Fiziologinių funkcijų suintensyvėjimas yra pagrindinis prasidėjusio infekcinio proceso ir sisteminio uždegimo atsako kompensacinis mechanizmas. Širdies susitraukimų ir kvėpavimo padažnėjimas yra būdingi, tačiau nespecifiniai sepsio simptomai. Kai kuriems sunkių būklių pacientams, nesant sepsio, gali būti hiperdinaminė kraujotaka, pasireiškianti padidėjusiu minutiniu širdies tūriu ir sumažėjusiu bendru periferiniu kraujagyslių pasipriešinimu.

Kasdienėje praktikoje klinicianai susiduria su dilema – ar pacientui yra infekcija ar nėra? Kita abejonė atsiranda gydant infekciją – ar skiriama antibiotikų terapija yra efektyvi? Nustatyti ribą tarp infekcijos ir sepsio sunku. Mikrobiologiniais tyrimais patvirtinti infekciją keblu, nes kartais sudėtinga paimti medžiagos pasėliams, o kartais neigiami pasėlių rezultatai nepaneigia infekcinio proceso. Sisteminio uždegimo atsako simptomai yra nespecifiniai infekcijai, todėl išlieka abejonių vertinant infekcijos gydymo efektyvumą.

Bakteriologinis infekcijos patvirtinimas ne visada sutampa su klinikiniais sepsio simptomais. Bakterijų gali būti randama pasėliuose dėl kolonizacijos, o ne dėl infekcijos. Neigiami pasėlių rezultatai nepaneigia infekcijos ir sepsio diagnozės. Pasėliai yra geriausias infekcijos diagnostikos metodas, tačiau jie trunka ilgiau nei para, jiems trūksta jautrumo ir specifškumo (infekcijos kolonizacijos atvejais). Mikrobiologinių tyrimų rezultatai

neatspindi organizmo atsako, taip pat nediferencijuoja bakterijų kolonizacijos ir sisteminių komplikacijų, t. y. sisteminio uždegimo atsako į infekciją, bakterinės infekcijos. Kadangi įprastiems klinikiniais, laboratoriniams tyrimams trūksta diagnostinio jautrumo ir specifškumo, reikia kitų, tikslesnių, infekcijos ir sisteminio uždegimo žymenų.

Prokalcitoninas ir C reaktyvusis baltymas – abu yra infekcijos ir uždegimo žymenys. Jų kiekis kraujyje, ypač jei tiriama pakartotinai, tiesiogiai siejasi su uždegimo atsako reakcijos stiprumu. Kadangi jie yra netiesioginiai infekcijos žymenys, jų jautrumas ir specifškumas diagnozuojant infekciją nėra absoliutus. Kasdienis, nuoseklus uždegimo žymenų tyrimas gali būti naudingas infekcijos diagnostikai. Prokalcitonino ir C reaktyviojo baltymo tyrimai yra klinikinio ištyrimo dalis, jie gali nurodyti tolimesnių klinikinų tyrimų ir diagnostinių intervencijų būtinumą.

Dabar dėmesys telkiamas į ankstyvąją diagnostiką. Tęsiami intensyvūs tyrimai ieškant geriausių sepsio žymenų. Jie turi atitikti tam tikrus reikalavimus: pasižymėti dideliu specifškumu ir jautrumu bakterinei infekcijai ir sepsiui, dideliu stabilumu, plačiomis kitimo ribomis, koreliuoti su infekcijos sunkumu, uždegimo intensyvumu, atspindėti gydymo efektyvumą ir

prognozę. Ateityje moksliniai tyrimai turėtų padėti nustatyti įvairių infekcijos ir sepsio žymenų derinių diagnostinę vertę pagal specifinius kriterijus atrinktomis pacientų grupėms, anksti diagnozuoti infekciją ir sepsį, nustatyti optimalią antibiotikų terapijos pradžią ir vertinti jos veiksmingumą.

## Išvada

Ankstyva sepsio diagnostika leidžia užtikrinti tinkamą pacientų priežiūrą ir gydymą, pasiekti geresnių gydymo rezultatų. Sepsio klinikinės diagnozės, būklės sunkumo, gydymo efektyvumo įvertinimo kriterijų ieškojimai tęsiasi. Tie kriterijai turėtų būti specifški infekcijai, vertinti sisteminio uždegimo atsaką, jo intensyvumą.

Šiuo metu paprasčiausi kasdienėje praktikoje naudojami yra 1991 m. ir 2001 m. tarptautinių sepsio konferencijų pasiūlyti diagnostikos kriterijai. Jie turėtų būti peržiūrėti, patikrinami klinikiniais tyrimais, labiau patikslinant šios būklės imunologinius ir biocheminius aspektus. Ateityje reikėtų sukurti sepsio progresavimą geriau apibūdinančią sepsio sunkumo būklių sistemą. Tai palengvintų parinkti sepsio gydymo taktiką, nukreiptą į sepsio rizikos veiksnius, lėtines ligas, pagrindinės ligos prigimtį, organizmo reagavimo į infekciją ypatumus, atsirandančius organų funkcijų sutrikimus.

## LITERATŪRA

1. Opal SM, Cross AS. Clinical trials for sepsis: past failures and future hopes. *Infect Dis Clinics North Am* 1999; 13: 285–298.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. 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.
3. Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock* 2000; 14: 586–589.
4. Vincent J-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372–374.
5. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care* 2004; 31: R409–413.
6. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S466–S494.

7. Vosylius S, Šipylaitė J, Ivaškevičius J. Infekcija ir sunkios eigos sepsis intensyviosios terapijos skyriuje: infekcijų lokalizacija, organų disfunkcijos ir gydymo trukmė. (Infection and severe sepsis in the intensive care unit: site of infection, organ dysfunction, and length of stay). *Medicinos teorija ir praktika* 2002; 3: 177–181.
8. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Cistigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117–123.
9. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grund S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606–618.
10. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM,

Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM, Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858–873.

11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut J-F, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsty G, Sevransky J, Taylor Thompson B, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent J-L. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine* 2008; 34: 17–60.

12. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl): S302–312.

13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

14. Croce MA, Fabian TC, Waddle-Smith L, Melton SM, Minard G, Kudsk KA, Pritchard FE. Utility of Gram's stain and efficacy of quantitative cultures for posttraumatic pneumonia. *Ann Surg* 1998; 227: 743–755.

15. Wakefield CH, Barclay GR, Fearon KC, Goldie AS, Ross JA, Grant IS, Ramsay G, Howie JC. Proinflammatory mediator activity, endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in intra-abdominal sepsis. *Scottish Sepsis Intervention Group. Br J Surg* 1998; 85: 818–825.

16. Hamano K, Gohra H, Noda H, Katoh T, Fujimura Y, Zempo N, Esato K. Increased serum interleukin-8: correlation with poor prognosis in patients with postoperative multiple organ failure. *World J Surg* 1998; 22: 1077–1081.

17. Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; 26: 213–221.

18. Bossink AW, Groeneveld AB, Hack CE, Thijs LG. The clinical host response to microbial infection in medical patients with fever. *Chest* 1999; 116: 380–390.

19. Groeneveld AB, Bossink AW, van Mierlo GJ, Hack CE. Circulating inflammatory mediators in patients with fever: Predicting bloodstream infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 1189–1195.

20. Groeneveld ABJ, Tacx AC, Bosinik AWJ, van Mierlo GJ, Hack CE. Circulating inflammatory mediators predict shock and mortality in febrile patients with microbial infection. *Clin Immunol* 2003; 106: 106–115.

21. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute

pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med* 2000; 28: 736–742.

22. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193–1200.

23. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996–2003.

24. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF- $\alpha$  and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 1997; 23: 218–224.

25. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680–684.

26. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24: 185–188.

27. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: A journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1512–1525.

28. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498–504.

29. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235–243.

30. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuil- lu A, Thomas R. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1232–1238.

31. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.

32. Raaphorst J, Groeneveld ABJ, Bossink AWJ, Hack CE. Early inhibition of activated fibrinolysis predicts microbial infection, shock and mortality in febrile medical patients. *Thromb Haemost* 2001; 86: 543–549.

33. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, Nelson DR. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* 2005; 33: 341–348.

34. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gerlach H, Wiedermann CJ, Vincent JL. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care* 2003; 7: 248–251.

35. Vincent JL, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wun-

derink R. The PIRO concept: I is for infection. Crit Care 2003; 7: 252–255.

36. Gerlach H, Dhainaut JF, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M. The PIRO concept: R is for response. Crit Care 2003; 7: 256–259.

37. Vincent JL, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Sreat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. Crit Care 2003; 7: 260–264.

38. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-820 „Dėl sepsio gydymo stacionarinių paslaugų teikimo

asmens sveikatos priežiūros įstaigose reikalavimų, bazinių kainų ir apmokėjimo tvarkos aprašo patvirtinimo“. Valstybės žinios, 2005-10-29, Nr. 128–4642.

39. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, Linden P, Maki DG, Nam M, Pasculle W. Practice parameters for evaluating new fever in critically ill adult patients. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine in collaboration with the Infectious Disease Society of America. Crit Care Med 1998; 26: 392–408.

*Gauta: 2008-10-12*

*Priimta spaudai: 2008-12-20*