

Sepsa stanowi poważny problem kliniczny. Często jest przyczyną hospitalizacji i zgonu chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii (OIT) i innych oddziałach szpitalnych. Patogeneza sepsy jest procesem złożonym, w którym podstawową rolę odgrywa zaburzenie równowagi między działaniem czynników pro- i przeciwzapalnych.

Szybkość rozpoznania rozwijającego się zespołu i wprowadzenie odpowiedniej terapii na wczesnych etapach udzielania pomocy medycznej ma bardzo istotny wpływ na końcowy efekt prowadzonego leczenia.

Liczba zachorowań na sepsę jest znaczna i w niektórych regionach świata ma tendencję wzrastającą. Nadal bardzo wysoka jest umieralność z powodu sepsy i wstrząsu septycznego, która w zależności od stopnia zaawansowania choroby waha się od 20 do 50%.

Pod koniec roku 2002 zawiązał się Komitet ds. Opracowania Postępowania w Ciężkiej Sepsie i Wstrząsie Septycznym (*Barcelona Declaration of Surviving Sepsis Campaign*; SSC). Na podstawie jego prac, w których uczestniczyli przedstawiciele 11 towarzystw naukowych z całego świata (*American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Society of Critical Care Medicine, Surgical Infection Society*), opracowano w 2004 r. zalecenia dotyczące postępowania w przypadku sepsy i wstrząsu septycznego. Ostatnia aktualizacja stanowiska SSC miała miejsce w roku 2008.

W Polsce przy Towarzystwie Anestezjologii i Intensywnej Terapii powstała też Polska Grupa Robocza ds. Sepsy, która od kilku lat prowadzi Rejestr Ciężkiej Sepsy. Dzięki regularnie aktualizowanym standardom diagnostyczno-terapeutycznym ostatnio obserwuje się poprawę wyników leczenia sepsy. Duże znaczenie na tym polu ma również działalność edukacyjna prowadzona wśród lekarzy.

Epidemiologia sepsy

Częstość występowania sepsy na świecie

Nieznana jest sumaryczna liczba zachorowań na sepsę na świecie. Częstość jej występowania różni się w poszczególnych krajach. Ostatnio

obserwuje się, niestety, generalną tendencję do zwiększania się liczby zachorowań.

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania sepsy w Stanach Zjednoczonych oparto o wynik analizy 750 mln kart wypisowych chorych hospitalizowanych w latach 1979–2000 w szpitalach amerykańskich. Na ich podstawie zidentyfikowano ponad 10 mln przypadków sepsy. Stwierdzono, że częściej występuje ona u mężczyzn (średnie roczne względne ryzyko 1,28) oraz wśród osób rasy niebiałej (średnie roczne względne ryzyko 1,90). Analiza wykazała też zwiększenie zapadalności na sepsę każdego roku o blisko 9%. Liczba chorych w USA uległa zwiększeniu z około 164 tys. osób w roku 1979 (82,7 przypadków na 100 tys. mieszkańców), do blisko 660 tys. osób (240 przypadków na 100 tys. mieszkańców) w roku 2000. Liczba zachorowań na ciężką sepsę w przeliczeniu na liczbę chorych przyjmowanych do amerykańskich szpitali wyniosła prawie 2 na 100 przyjętych osób oraz 2,3 na 100 chorych wypisywanych ze szpitala.

W USA w ciągu ostatnich 20 lat liczba chorych na sepsę podwoiła się i szacuje się ją obecnie na 700-900 tys. zachorowań rocznie. Częstość występowania zakażeń rośnie z wiekiem chorych, od 0,2/1 tys. u dzieci do ponad 25/1 tys. u osób w wieku >85 r.ż.

W krajach Unii Europejskiej częstość występowania sepsy wynosi ponad 90 przypadków na 100 tys. osób i stale obserwowane jest zwiększanie się liczby zachorowań. W Niemczech liczba nowych przypadków z objawami ciężkiej sepsy wynosi obecnie 76-110 na 100 tys. osób dorosłych rocznie. Częstość występowania ciężkiej sepsy wśród hospitalizowanych w OIT w Niemczech wynosiła 12,4% dla sepsy oraz 11,0% dla ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego.

W Anglii, Walii i Irlandii Północnej częstość zachorowań na ciężką sepsę wśród chorych przyjętych do oddziałów intensywnej terapii w ciągu pierwszych 24 godz. od przyjęcia do szpitala wynosiła 27%, wg danych opublikowanych w 2006 r.

Częstość występowania sepsy w Polsce

W Polsce, według danych Polskiej Grupy Roboczej ds. Sepsy w oparciu o badanie Prevalence (pierwsze badanie epidemiologiczne przeprowadzone w naszym kraju), objawy sepsy stwierdzono u 31,5% osób leczonych w oddziałach intensywnej terapii, w tym 14,6% chorych miało objawy ciężkiej sepsy, a 6% objawy wstrząsu septycznego.

Ciężka sepsa występowała najczęściej w wyniku zakażeń jamy brzusznej (48%) w przebiegu schorzeń leczonych chirurgicznie. W 30% przypadków przyczyną były schorzenia internistyczne, najczęściej układu oddechowego.

W Polsce średni wiek chorujących na sepsę wynosił 54 lata, podczas gdy w USA 64 lata, a we Francji 65 lat.

Umieralność z powodu sepsy

W ciągu ostatnich 10–20 lat umieralność z powodu sepsy nieznacznie się zmniejszyła, głównie z powodu poprawy opieki szpitalnej. Na poprawę wyników leczenia ciężkiej sepsy znacząco wpływa między innymi zastosowanie rekombinowanego ludzkiego aktywowanego białka C. Mimo obserwowanej tendencji do zmniejszania się, umieralność na świecie nadal jest bardzo wysoka: w sepsie utrzymuje się na poziomie 20%, w ciężkiej sepsie wynosi 40%, a we wstrząsie septycznym aż 60%.

W USA wskaźnik umieralności chorych z powodu ciężkiej sepsy jest najniższy na świecie i wynosi 28,6% (215 tys. zgonów rocznie). Umieralność, podobnie jak zachorowalność, zwiększa się wraz z wiekiem chorych: od 10% u dzieci do 38,4% u chorych >85 r.ż. We Francji umiera 35% chorych, w Australii/Nowej Zelandii 32%, na Słowacji 52%. W Niemczech umieralność w OIT wśród chorych na ciężką sepsę wynosi 48,4%, a u chorych ze wstrząsem septycznym – 55,2%.

W Polsce z powodu sepsy umiera ponad 56% chorych. Jedną z najbardziej prawdopodobnych przyczyn tak dużej umieralności z powodu sepsy w naszym kraju jest niedostateczna liczba łóżek w OIT oraz niedostateczne finansowanie tych oddziałów przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W krajach Europy Zachodniej stanowiska OIT stanowią 10% ogółu łóżek szpitalnych, w Polsce tylko 1,1%.

Warto zwrócić uwagę na zaobserwowaną w USA zmienność sezonową i regionalną występowania sepsy i sepsy ciężkiej w powiązaniu z okresem zwiększonej liczby występowania infekcji wirusowych, w tym grypy. Stwierdzono, że w czasie zimy wskaźnik zachorowań na sepsę wzrósł do 48,6/100 tys. osób populacji w porównaniu do 41,7/100 tys. w sezonie wiosennym ($p < 0,05$). Największe zmiany różnice sezonowe obserwowano wówczas, gdy przyczyną sepsy była infekcja oddechowa. Najbardziej wyraźne sezonowe zauważono na północnym wschodzie USA, gdzie różnica wynosiła około 30%. Umieralność

z powodu sepsy była również większa zimą (o 13%) w porównaniu z sezonem letnim.

W dyskusji dotyczącej epidemiologii sepsy należy zwrócić uwagę na nową dziedzinę epidemiologii – epidemiologię genetyczną. Obecnie w Europie prowadzone są badania dotyczące genetycznej predyspozycji do rozwoju sepsy (projekt GenOsept). Sugeruje się, że czynniki genetyczne mogą mieć wpływ na dużą zmienność indywidualnej odpowiedzi na zakażenie oraz na wyniki leczenia sepsy.

Szereg czynników genetycznych zostało już zidentyfikowanych jako istotne dla odpowiedzi zapalnej i poddanych analizie w badaniach typu *case-controlled studies*, m.in. geny TNF- α i TNF- β , IL-1, białka szoku termicznego, IL-6, IL-10, CD-14, TLR-4, TLR-2 (TLR – *Toll-like receptor*). Kolejne geny są przedmiotem badań w wielu laboratoriach na świecie.

Niestety, w najbliższym czasie przewiduje się dalsze zwiększenie liczby zachorowań na sepsę. Rosnące zagrożenie chorobą wynika z większej liczby chorych w stanie immunosupresji, narastania oporności mikroorganizmów na antybiotyki, stosowania coraz bardziej inwazyjnych metod diagnostycznych oraz powiększenia populacji ludzi starszych.

Definicja sepsy

Sepsa jest określeniem zespołu klinicznego, który stanowi powikłanie ciężkiego zakażenia i charakteryzuje się ogólnoustrojową reakcją zapalną z towarzyszącym uszkodzeniem wielu tkanek i narządów.

Definicja sepsy i optymalne postępowanie są nadal przedmiotem dyskusji.

Sepsa rozwija się w wyniku ogólnoustrojowego zapalenia, związanego z zakażeniem bakteryjnym, wirusowym lub grzybiczym (potwierdzonym lub prawdopodobnym) z ogólnoustrojowymi objawami. W ponad 40% przypadków sepsy nie udaje się potwierdzić czynnika etiologicznego za pomocą badania bakteriologicznego.

Cechy reakcji zapalnej, czyli rozszerzenia naczyń, zwiększoną przepuszczalność włóscinek i gromadzenie się leukocytów, obserwuje się w obrębie tkanek odległych od miejsca zadziałania czynnika chorobotwórczego. Rozregulowanie tej odpowiedzi w połączeniu z masowym i niekontrolowanym uwalnianiem mediatorów prozapalnych uważa się za mechanizm odpowiadający za wystąpienie i następnie pogłębianie się sepsy z towarzyszącą niewydolnością wielonarządową, co z kolei skutkuje zgonem.

Trwające dyskusje nad patomechanizmem choroby mają istotny wpływ na kształtowanie definicji choroby i wyodrębnienie jej poszczególnych postaci.

Postaci choroby

Stopniowanie ciężkości choroby wyrażono poprzez wyodrębnienie jej poszczególnych etapów.

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS)

SIRS (SIRS – *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) wg zaleceń *Society for Critical Care Medicine* z 1991 r. może być rozpoznany wówczas, gdy stwierdza się co najmniej dwa z poniższych objawów:

- podwyższenie ciepłoty ciała do ponad 38°C lub spadek poniżej 36°C,
- częstość tętna ponad 90/min,
- częstość oddechu ponad 20/min lub PaCO₂ <32 mmHg,
- leukocytoza ponad 12000/μl (mm³), leukopenia poniżej 4000/μl lub obecność ponad 10% niedojrzałych postaci granulocytów obojętnochłonnych.

Sepsa (posocznica)

Sepsa to zagrażające życiu zakażenie, które objawia się zespołem uogólnionej reakcji zapalnej z dodatnim posiewem krwi lub ewidentnym zakażeniem narządowym.

Definicja sepsy wg Polskiej Grupy Roboczej ds. Sepsy brzmi: potwierdzone zakażenie lub jego podejrzenie, któremu towarzyszy jeden z następujących wskaźników:

- objawy i wskaźniki ogólne:
 - gorączka (centralna temperatura ciała powyżej 38,3°C), hipotermia (podstawowa temperatura ciała poniżej 36°C),
 - częstość akcji serca >90/min lub >2 odchylenia standardowe (SD) ponad prawidłową wartość dla danego wieku,
 - przyspieszony oddech lub konieczność wentylacji mechanicznej,
 - zaburzenia stanu świadomości,
 - znaczne obrzęki lub dodatni bilans płynów (>20 ml/kg/24 godz.),
 - hiperglikemia (stężenie glukozy w surowicy krwi >120 mg/dl przy nieobecności cukrzycy);
- parametry reakcji zapalnej:
 - leukocytoza (>12000/μl), leukopenia (<4000/μl), prawidłowa liczba białych krwinek z odsetkiem form niedojrzałych >10%,

- stężenie białka CRP w surowicy >2 odchylenia standardowe ponad wartość prawidłową,
- stężenie prokalcytoniny w surowicy >2 odchylenia standardowe ponad wartość prawidłową;
- inne wskaźniki:
 - SvO₂ >70%,
 - wskaźnik sercowy >3,5 l/min/m².

Ciężka sepsa

Mianem ciężkiej sepsy określa się sepsę z objawami niewydolności narządowej charakteryzującej się:

- zaburzeniami czynności układu krążenia – niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze <90 mmHg lub średnie ciśnienie tętnicze <70 mmHg) utrzymujące się przez ≥1 godz. pomimo odpowiedniego nawodnienia lub konieczność podawania leków obkurczających naczynia krwionośne w celu utrzymania prawidłowego ciśnienia tętniczego,
- zaburzeniami czynności układu oddechowego – wskaźnik oksygenacji (PaO₂/FiO₂) <250 mmHg, a jeśli występują pierwotne choroby układu oddechowego <200 mmHg,
- zaburzeniami czynności nerek – diureza <0,5 ml/kg/godz. przez 2 godz., przy prawidłowym nawodnieniu, lub stężenie kreatyniny w surowicy >2 x górna granica normy,
- zaburzeniami metabolicznymi – kwasica nieoddechowa (stężenie mleczanu >1,5 x górna granicy normy, pH krwi tętniczej <7,3 lub nadmiar zasad (BE – *base excess*) <-5 mmol/l,
- zaburzeniami hemostazy – liczba płytek krwi <100000/μl lub jej zmniejszenie o ≥50% w stosunku do wartości sprzed 3 dni lub o ≥30% w stosunku do wartości sprzed 24 godz. (wskutek DIC),
- zaburzeniami czynności wątroby – stężenie bilirubiny w surowicy >3 x górna granica normy, żółtaczka, INR >3,0,
- zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – objawy uogólnionej encefalopatii (osłupienie, majaczenie, śpiączka).

Zespół niewydolności wielonarządowej (MODS)

W zespole niewydolności wielonarządowej (MODS – *multiple organ dysfunction syndrome*) występują utrzymujące się, poważne zaburzenia czynności narządów u osób z ostrą chorobą, z powodu których niemożliwe jest utrzymanie homeostazy ustrojowej bez interwencji leczniczej. MODS może mieć charakter:

- pierwotny – wynikający bezpośrednio z oddziaływania urazu (np. śpiączka po urazie głowy lub niewydolność oddechowa w wyniku zapalenia płuc lub urazu klatki piersiowej),
- wtórny – pojawiający się jako konsekwencja odpowiedzi organizmu na uraz.

Wstrząs septyczny

Wstrząs septyczny (*septic shock*) obejmuje objawy posocznicy wraz z obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi i zaburzeniami przepływu tkanekowego, mimo należytego wypełnienia łożyska naczyniowego, przy czym utrzymanie należytych wartości ciśnienia tętniczego wymaga stosowania leków inotropowych lub obkurczających naczyń.

Zespół septyczny

Mianem zespołu septycznego (*septic syndrom*) określa się jako zespół niewydolności wielonarządowej wymagający podtrzymania podstawowych funkcji życiowych organizmu.

Drogi zakażenia

Sepsę, ze względu na źródło zakażenia, dzieli się na pierwotną i wtórną.

Sepsa pierwotna – stan, kiedy nie udaje się wykryć ogniska zakażenia, np. u noworodków lub dzieci z zaburzeniami odporności różnego typu albo u osób chorych na ciężkie choroby przewlekłe, jak cukrzyca, choroba nowotworowa, alkoholizm, marskość wątroby. Wszystkie te choroby zaburzają prawidłowe mechanizmy obronne chorego i ułatwiają szerzenie się zakażenia.

Sepsa wtórna – stan, kiedy zakażenie rozprzestrzenia się od istniejącego już ogniska. Występuje częściej niż postać sepsy pierwotnej. Ognisko pierwotne może być zlokalizowane w różnych narządach. Punktem wyjścia zakażenia uogólnionego może być zapalenie stawów, kości, szpiku, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc, ropne zapalenie ucha środkowego, zatok przynosowych, zmiany na skórze, jak czyraki, ropowica, zmiany okołopępkowe u noworodków, oparzenia, ale i zwykłe otarcia lub odparzenia. Ognisko pierwotne może być również zlokalizowane w błonie śluzowej żołądka, jelit, w układzie moczowo-płciowym, w jamie brzusznej w wyniku powikłań pooperacyjnych (zapalenie otrzewnej, ropień wątroby, zapalenie dróg żółciowych). Zakrzepowe zapalenie żył i zapalenie wsierdza mogą być także punktem wyjścia posocznicy.

Najczęstsze czynniki etiologiczne

W poszczególnych kategoriach wiekowych dominują różne bakterie wywołujące sepsę:

- w grupie noworodków i dzieci z niską masą ciała dominują pałeczki Gram(-) z rodziny *Enterobacteriaceae*, paciorkowce grupy B i *Listeria monocytogenes*,
- u niemowląt i dzieci trochę starszych zakażenie uogólnione wywołują głównie paciorkowce grupy B, *Staphylococcus aureus* koagulazo(+) i *Staphylococcus epidermidis* koagulazo(-), *Haemophilus influenzae*, rzadziej (po wprowadzeniu szczepień) *Streptococcus pneumoniae*,
- u dorosłych przeważają ziarenkowce Gram(+): *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* oraz pałeczki Gram(-) z rodziny *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa*.

Zachorowalność

Najbardziej zagrożone sepsą są noworodki, wcześniaki, dzieci urodzone z niską masą ciała, wadami wrodzonymi, zakażeniem wewnątrzplacowym lub okołoporodowym, z upośledzoną odpornością. Jak wiadomo, nawet zdrowe donoszone noworodki przychodzą na świat z niedojrzałymi jeszcze mechanizmami odporności, zarówno ogólnej, jak i miejscowej, wrodzonej i nabytej, z defektem chemotaksji, opsonizacji, zabijania wewnątrzkomórkowego, z hipogammaglobulinemią. Jest to główny powód szczególnej podatności noworodków na zakażenia i bardzo szybkiego szerzenia się tego procesu. Posocznica u noworodka może w ciągu kilkunastu godzin doprowadzić do śmierci.

Źródłem zakażenia może być infekcja wewnątrzplacowa, zakażone drogi rodne matki i środowisko zewnętrzne, w tym cewniki, igły, wenflony, sprzęt używany w oddziałach noworodkowych oraz skolonizowany personel medyczny. W ciągu kilkunastu pierwszych godzin życia istnieje prawdopodobieństwo kolonizacji skóry, układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Większość noworodków dobrze znosi ten proces, jednak u 1% rozwija się sepsa. U wcześniaków sepsa występuje cztery razy częściej, a u noworodków z dystrofią wewnątrzplacową wielokrotnie częściej. Dzieci te pozostają w oddziale patologii noworodka przez wiele dni lub tygodni, często też muszą być leczone w OIT. Odżywiane są pozajelitowo, leczone przewlekle antybiotykami, a przez to dodatkowo narażone na ryzyko rozwoju posocznicy, łącznie z możliwością zakażenia bakteriami opornymi na antybiotyki.

Do istotnych czynników ryzyka sepsy zalicza się: zabiegi operacyjne, starszy wiek, wstrząs, uraz, uprzednie leczenie kortykosteroidami i innymi lekami immunosupresyjnymi, chemioterapię, oparzenia, współistniejące inne choroby, w tym szczególnie niebezpieczne kałowe zapalenie otrzewnej, zapalenie trzustki, zapalenie płuc oraz zapalenie opon mózgowych.

Najgroźniejsze patogeny

Paciorkowiec β -hemolizujący grupy A

Zakażenie tym patogenem wywołuje głównie zapalenie gardła, migdałków i płonicę. Może powodować zapalenie ucha, węzłów chłonnych, skóry, a także gorączkę połogową oraz zakażenie pępka z wszystkimi tego konsekwencjami.

Paciorkowiec β -hemolizujący gr. A może być przyczyną powstania zespołu wstrząsu toksycznego. Wytwarza pirogenną toksynę A, a w jego otoczkce zewnątrzkomórkowej znajduje się białko M, które ma zdolność hamowania fagocytozy i aktywności komplementu. Działa również cytotoksycznie na neutrofile. Powoduje powstawanie wielu innych czynników, np. powierzchniowego białka F (wiąże fibronektynę), białka G (wiąże region Fc przeciwciał IgG), a także czynników rozprzestrzeniania się: hialuronidazę, streptokinazę i streptodornazę. Do toksyn egzogennych paciorkowca należą toksyna erytrogena i hemolizyna.

Paciorkowiec β -hemolizujący gr. A rzadko wywołuje zakażenia wewnątrzszpitalne poza oddziałami noworodkowymi, położniczymi i oddziałem dla oparzonych.

Zakażenie może pochodzić też od zdrowych nosicieli będących wśród personelu szpitalnego.

Paciorkowiec β -hemolizujący grupy B

Do tej grupy paciorkowców należy *Streptococcus agalactiae*. Powoduje on częste zakażenia w okresie noworodkowym i może wywołać również sepsę. Nosicielstwo tego drobnoustroju w pochwie zdrowych kobiet jest bardzo duże (50-75%).

Neuroaminidaza, hemolizyna i wielocukrowe antygeny otoczkowe bakterii decydują o zjadliwości drobnoustroju, ale dzięki obecności tych antygenów w różnych płynach ustrojowych identyfikacja bakterii nie jest trudna – udaje się je wykryć szybkimi testami diagnostycznymi.

Streptococcus agalactiae wywołuje u noworodków zapalenie płuc z niewydolnością oddechową, które może być punktem wyjścia zakażenia uogólnionego, będącego przyczyną wysokiej

śmiertelności. Zakażeniu *Streptococcus agalactiae* sprzyja przedwczesny poród, przed 37 tygodniem ciąży, przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, przedłużający się poród oraz kolonizacja pochwy matki.

U dorosłych *Streptococcus agalactiae* może być także przyczyną zapalenia płuc, odmiedniczkowego zapalenia nerek i zakażenia dolnych dróg moczowych, septycznego zapalenia kości i szpiku, zapalenia wsierdza, a także zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Listeria monocytogenes

U kobiet ciężarnych ta wewnątrzkomórkowa bakteria Gram(+) powoduje bezobjawowe nosicielstwo, czasem gorączkę i monocytosę we krwi obwodowej. Zakażenie płynu owodniowego może prowadzić drogą hematogenną przez łożysko do zakażenia płodu. U noworodków, osób z zaburzoną odpornością (np. po przeszczepach, u alkoholików, w marskości wątroby) i ludzi starych może wywoływać zakażenie skóry, stawów, kości, otrzewnej, dróg żółciowych, wsierdza, a także sepsę i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Pałeczki Gram(-) z grupy *Enterobacteriaceae*

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus spp.* kolonizują głównie przewód pokarmowy i drogi moczowe, wywołują również zakażenia uogólnione u noworodków oraz wcześniaków, zapalenie płuc i zapalenie opon w przebiegu sepsy. Drobnoustroje te działają poprzez adhezyny (fimbrie), które gwarantują przyleganie bakterii do komórek nabłonka. Miarą zjadliwości tych patogenów jest enterotoksyna.

Pałeczka okrężnicy, będąca częścią fizjologicznej flory przewodu pokarmowego, należy do drobnoustrojów oportunistycznych. Jest częstą przyczyną zakażeń wewnątrzszpitalnych. Szczepki te wykazują znaczną oporność na antybiotyki β -laktamowe.

Gronkowiec złocisty koagulazo(+) (*Staphylococcus aureus*)

Bakteria należy do ziarenkowców Gram(+). Występuje u 30% zdrowych osób we florze fizjologicznej skóry i nosogardła. Identyfikacji szczepów dokonuje się na podstawie zdolności bakteriofagów do lizy i za pomocą metod biologii molekularnej przy użyciu PCR. Otoczką gronkowca zawiera peptydoglikan i kwas teichołowy. Przeciwciała przeciw tym komponentom otoczki mogą być również wykorzystywane w diagnostyce.

O cechach zjadliwości patogenu decydują enzymy (koagulaza, hialuronidaza, katalaza, fibrylizyna, penicylinaza, β -laktamaza), toksyny (hemolizyny, leukocydyna, toksyna wstrząsu toksycznego – TSST-1, i inne) oraz właściwości błony komórkowej, białko A i wielocukier otoczki.

Kolonizacja noworodka gronkowcem dokonuje się w 85% już po paru godzinach od urodzenia. Odbywa się to za pośrednictwem rąk personelu medycznego, przez nosicieli gronkowca umiejscowionego w jamach nosogardła. Kaszel, kichanie, a nawet mówienie wiąże się z uwalnianiem bakterii do otaczającego środowiska. Drogą kropelkową przekazywanych jest około 15% tych drobnoustrojów. Najszybciej zostaje skolonizowana pępowina, skóra i błona śluzowa nosa.

Zakażenie gronkowcem złocistym może dotyczyć wszystkich narządów, wywoływać sepsę, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół wstrząsu toksycznego. W hamowaniu zakażenia duże znaczenia ma sprawność fagocytozy i składowych komplementu oraz produkcja przeciwciał.

Do czynników sprzyjających szerzeniu się zakażenia należą: cewniki, wenflony, dreny, ciała obce wprowadzane do ustroju, jak soczewki, protezy stawowe, protezy naczyniowe. Szczególnie wrażliwi na rozwój zakażenia gronkowcem, rozwój sepsy lub TSST-1 są chorzy hemodializowani, z przepukliną mózgowo-rdzeniową i wszczepionymi sztucznymi zastawkami dla odprowadzania nadmiaru płynu, chorzy z cewnikami do żywienia pozajelitowego, osoby z oparzeniami lub po zabiegach chirurgicznych.

Gronkowiec skóry koagulazo(-) (*Staphylococcus epidermidis*)

Bakteria należy do grupy gronkowców koagulazo(-). Jest stałym elementem flory fizjologicznej skóry i niedawno jeszcze była traktowana jako saprofit, ale obecnie zalicza się ją do szeregów patogennych, jeśli obrona gospodarza nie jest w pełni sprawna. Gronkowce koagulazo(-) są obecnie bardzo częstą przyczyną zakażeń wewnątrzszpitalnych, zwłaszcza w oddziałach noworodkowych, onkologicznych, hematologicznych, dializ pozaustrojowych, chirurgicznych.

Staphylococcus epidermidis cechuje szczególnie właściwość adhezji do komórek nabłonka i teflonu (protezy) w organizmie gospodarza oraz zdolność obrony przed działaniem antybiotyków i mechanizmami immunologicznymi organizmu, które mają je niszczyć. Jest odporny na temperaturę, wysychanie, działanie środków dezynfek-

cyjnych oraz, w większym stopniu niż gronkowiec złocisty, na działanie antybiotyków. Nic dziwnego, że eliminacja gronkowca złocistego jest często łatwiejsza niż gronkowca skór nego.

Drogi szerzenia się infekcji i zmiany narządowe są takie same jak przy zakażeniach gronkowcem złocistym, jednak w przebiegu sepsy objawy są łagodniejsze niż w przypadkach zakażeń gronkowcem koagulazo(+).

Gronkowce złociste i skórne są najczęstszą przyczyną zakażeń wewnątrzszpitalnych. Sytuację pogarsza fakt ich narastającej odporności na antybiotyki.

Dwoinka zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*)

Pneumokoki są wewnątrzkomórkowymi dwoinkami Gram(+), które kolonizują głównie drogi oddechowe. Wysoki odsetek nosicielstwa tego drobnoustroju odnotowuje się wśród niemowląt i małych dzieci, szczególnie często w żłobkach i przedszkolach (25-50% dzieci). Wśród dorosłych nosicielstwo stanowi znacznie mniejszy problem (około 5%). Zakażenie przenosi się drogą kropelkową, więc zagrożenie zakażeniem wzrasta w dużych skupiskach ludzi i w pomieszczeniach zatłoczonych.

Pneumokoki są najczęstszą przyczyną zakażeń dróg oddechowych, niezależnie od wieku i części świata. Wywołują zapalenie ucha środkowego, zatok, oskrzeli, płuc. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o tej etiologii może mieć ciężki przebieg z powikłaniami neurologicznymi i 10% śmiertelnością. Pneumokok jest czynnikiem etiologicznym 25% ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych.

Wszystkie zaburzenia odporności, które wynikają z innych chorób, stanowią czynnik ryzyka zakażenia pneumokokowego. Do infekcji o tej etiologii szczególnie usposabiają: wiek poniżej 2 r.ż., hipogammaglobulinemia, asplenia, zakażenia wirusowe, zakażenie HIV, chłoniaki, nerzyca oraz stan po transplantacji narządów.

Szczepienia ochronne prowadzone od kilku lat przeciw pneumokokom być może zmniejszą częstość występowania zakażeń inwazyjnych. Duży problem stanowi narastająca antybiotykoo-
porność pneumokoków.

Dwoinka zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (*Neisseria meningitidis*)

Meningokoki stanowią główny czynnik etiologiczny zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w Polsce (około 40%). Są bakteriami o dużej zjadliwości, zależnej od polisacharydów otoczko-

wych, endotoksyny (LPS) i proteazy anty-IgA. Bezobjawowe nosicielstwo tej dwoinki w górnych drogach oddechowych jest niewielkie.

Zakażenie przenosi się drogą kropelkową i dotyczy głównie dzieci poniżej 5 r.ż., ale występować może również u dorosłych, zwłaszcza w większych skupiskach ludzi, np. w koszarach wojskowych.

Istnieje kilka grup serologicznych dwoinki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Zakażenia o ciężkim przebiegu spowodowane są serotypem C, a śmiertelność sięga tu 14%. Poza zapaleniem opon *Neisseria meningitidis* wywołuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie stawów, a jeśli gospodarz wykazuje niedobór dopełniacza w zakresie C5, C6 i C8, dochodzi do przewlekłej bakteriemii z możliwością nawrotów zapalenia opon.

W wyniku zakażenia może też wystąpić ostra sepsa z towarzyszącym zespołem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC – *disseminated intravascular coagulation*) aktywowanym przez endotoksynę meningokokową. Ta piorunująca postać zakażenia, zwana zespołem Waterhouse'a-Friderichsena, ze śmiertelnością sięgającą 90%, wiąże się z wylewami krwi do kory nadnerczy, mózgu i skóry oraz ciężkim wstrząsem. Charakterystyczne dla tego zespołu są zatoki bakteryjne w skórze z tworzącą się martwicą. Zgon może nastąpić w ciągu kilkunastu minut lub kilku godzin. Zespołowi temu nie zawsze towarzyszy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, którego objawy pojawiają się, jeśli chory przeżyje co najmniej kilka godzin. Do powikłań sepsy meningokokowej zalicza się zapalenie wsierdzia, osierdzia i płuc. W innych postaciach sepsy, poza zespołem Waterhouse'a-Friderichsena, rokowanie jest dość dobre, jednak czasem mogą występować trwałe uszkodzenia w postaci wodogłowia, ślepoty czy niedowładów kończyn.

Pateczka ropy błękitnej (*Pseudomonas aeruginosa*)

Ta Gram(+) bakteria, łącznie z *Pseudomonas maltophilia* i *Burkholderia cepacia*, powoduje w środowisku szpitalnym zakażenia oportunistyczne. Drobnoustroje są plagą oddziałów intensywnej terapii, pneumonologicznych, zwłaszcza tych, w których leczeni są chorzy na mukowiscydozę, oraz oddziałów chirurgicznych (powikłania septyczne po operacjach brzusznych, oparzeniach) i urologicznych. Łatwo kolonizują chorych po przeszczepach (immunosupresja).

Bakterie są przenoszone przez niedokładnie odkażony sprzęt, bieliznę, a nawet kwiaty. U dzieci punktem wyjścia zakażenia jest najczęściej skóra, pępowina i przewód pokarmowy, u dorosłych mogą nim być odleżyny, owrzodzenia żyłakowe, zabiegi urologiczne, ogniska w układzie kostno-stawowym, przeszczepy skóry po oparzeniach, rozstrzenia oskrzeli w mukowiscydozie.

Pseudomonas aeruginosa wytwarza endotoksynę A i liczne proteazy, m.in. takie, które inaktywują dopełniacz i czynniki krzepnięcia oraz redukują zdolność opsonizacji, co ułatwia rozśiew zakażenia.

Zakażenie wywołane drogą hematogenną prowadzi zwykle do sepsy i wstrząsu septycznego o bardzo ciężkim przebiegu, kończącego się zgonem.

Sepsa wywołana przez pałeczkę ropy błękitnej nie jest rzadkością w okresie okołoporodowym, u dzieci z niedoborem odporności, po operacjach OUN, w zakażeniach endoprotez, u osób zakażonych HIV.

Pałeczka Gram(-) Haemophilus influenzae

Bakteria może być przyczyną wielu ciężkich zakażeń, zwłaszcza wśród dzieci do 4-5 r.ż., osób z chorobami przewlekłymi i ludzi starych.

Pałeczka *Haemophilus influenzae* wzrasta zarówno w warunkach tlenowych, jak i beztlenowych. Większość zakażeń inwazyjnych wywołuje najbardziej patogenny dla dzieci serotyp b (Hib). Pałeczka jest bakterią otoczkową, posiadającą na powierzchni rzeski ułatwiające przyleganie do komórek nabłonka oddechowego. Otoczką polisacharydową ułatwia jej rozprzestrzenianie, ale za objawy towarzyszące posocznicy odpowiada endotoksyna (LPS), która może niszczyć komórki nabłonka oddechowego, oraz proteaza IgA.

Bezobjawowe nosicielstwo w górnych drogach oddechowych obejmuje głównie szczepy bezotoczkowe i dotyczy raczej dzieci niż dorosłych. Szczepy te najczęściej są odpowiedzialne za zakażenia dróg oddechowych (zapalenie ucha, nagłośni, zatok, oskrzeli, płuc).

Bakterie otoczkowe (Hib) wywołują zakażenia inwazyjne – zapalenie opon, bakteriemie, sepsę. Obecnie stosowana w Polsce, obowiązkowa szczepionka koniugowana zapobiegająca zarówno zachorowaniom, jak i kolonizacji nosogardła, przyczyniła się do zmniejszenia rezerwuaru zarazka, dzięki czemu wydatnie zmalała częstość zakażeń inwazyjnych.

Pozostałe czynniki etiologiczne

Sepsę u człowieka wywołują nie tylko bakterie, ale i inne drobnoustroje. Zakażenia uogólnione i stany septyczne mogą też powodować grzyby (np. *Candida*, *Aspergillus*), wirusy (np. wirus Ebola, dengi, Lassa i inne z grupy gorączek krwotocznych), a nawet pasożyty (riketsje, *Plasmodium*).

Fungemie, jak określa się posocznice grzybicze, zdarzają się częściej u osób z defektem odporności, neutropenią, poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, u chorych na AIDS lub przewlekle leczonych antybiotykami o szerokim spektrum. *Candida* i *Aspergillus* są drobnoustrojami oportunistycznymi. Aktywacja odpowiedzi humoralnej prowadzi do wytwarzania przeciwciał przeciw antygenom grzybiczym, ale nie koreluje to z odpornością.

Wirusemia jest zjawiskiem dość częstym (np. podczas grypy), ale samoograniczającym się i na ogół nie prowadzi do uszkodzeń narządowych. Wspomniane schorzenia wirusowe przebiegające z gorączką krwotoczną nie występowały jak dotąd w Polsce (dotyczą sporadycznie podróźnych).

Patogeneza sepsy

Czynnik zakaźny, który wnika do organizmu, pobudza mechanizmy odporności wrodzonej i nabytej. Pierwszą linię obrony stanowi, aktywowany w wyniku naruszenia naturalnych barier obronnych, wrodzony układ immunologiczny z elementami rozpuszczalnymi (alternatywna droga układu dopełniacza, białka ostrej fazy, cytokiny) oraz komórkami (monocyty, makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne, komórki NK) z systemem powierzchniowych receptorów błonowych, pośredniczących w wykrywaniu i rozpoznawaniu poszczególnych struktur wnikających mikroorganizmów. Struktury mikroorganizmu po związaniu z receptorem aktywują czynniki transkrypcyjne (NF- κ B, AP-1, Fos, Jun), które kontrolują ekspresję genów odpowiedzi immunologicznej i wydzielanie wielu cytokin prozapalnych, regulujących odpowiedź immunologiczną.

Do najważniejszych struktur bakteryjnych pobudzających czynniki transkrypcyjne należą:

- lipopolisacharyd LPS (endotoksyna) – składnik błony zewnętrznej ściany komórkowej bakterii Gram(-), oraz peptydoglikany, lipoproteiny – składniki ich ściany komórkowej,
- kwas teichołowy – składnik ściany komórkowej bakterii Gram(+) oraz uwalniane przez bakterie egzotoksyny: gronkowcowa i paciorkowcowa,

- inne struktury: flagelina – składnik rzęsek drobnoustroju, oraz fragmenty bakteryjnego DNA.

Bakterie Gram(-) wywołują sepsę głównie za pośrednictwem LPS tworzącej we krwi kompleks z białkiem LPB (*lipopolisacharyd binding protein*), który jest wychwytywany przez receptory CD14 na komórkach immunologicznych.

Bakterie Gram(+) wywołują sepsę przy udziale co najmniej dwóch mechanizmów: poprzez składniki ściany komórkowej bakterii, stymulujące komórki immunologiczne, oraz poprzez wydzielanie egzotoksyn, które wiążą się z kompleksem MHC klasy II komórek prezentujących antygen i z łańcuchami V β receptorów komórek T i w ten sposób przyczyniają się do pobudzenia komórek efektorowych do wytwarzania i wydzielania znacznych ilości prozapalnych cytokin.

Bakterie Gram(+), które nie wytwarzają egzotoksyn, mogą indukować wstrząs przez stymulację wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w podobnym mechanizmie jak bakterie Gram(-).

W przekazywaniu sygnału do wnętrza komórki pośredniczą receptory zlokalizowane na powierzchni komórek, tzw. receptory *Toll-like* (TLR). Pobudzenie TLR za pośrednictwem kinaz prowadzi do odłączenia od czynnika jądrowego κ B (NF κ B) jego inhibitora. NF κ B, wnikając do jądra komórki, indukuje ekspresję ponad 150 genów, w tym szereg mediatorów regulujących przebieg reakcji zapalnej. Intensywność aktywacji TLR i NF κ B może zależeć od uwarunkowań genetycznych, co wyjaśniałoby zróżnicowaną podatność na rozwój sepsy.

Następstwem aktywacji komórek jest wytwarzanie i uwalnianie wielu cytokin i chemokin prozapalnych oraz czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α – *tumor necrosis factor α*). Przyczyniają się one do wytwarzania kolejnych mediatorów reakcji zapalnej, m.in. leukotrienów, prostaglandyn, białek ostrej fazy, komórkowych cząsteczek adhezyjnych (CAM – *cell adhesion molecules*), czynnika aktywującego płytki (PAF – *platelet activating factor*), indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS) i wolnych rodników tlenowych.

Aby zapobiec nadmiernej aktywności czynników prozapalnych, organizm wytwarza także mediatory przeciwzapalne, które mają na celu m.in. naprawę istniejących oraz powstrzymanie nowych uszkodzeń, kompensując tym samym pierwotną odpowiedź zapalną.

W przebiegu sepsy dochodzi do zaburzenia regulacji wczesnej, prozapalnej odpowiedzi immunologicznej, doprowadzającej do nasilonej reakcji ogólnoustrojowej. Wydzielanie i uwalnianie w zwiększonej ilości TNF- α oraz IL-1 wiedzie do gwałtownej reakcji zapalnej, obejmującej cały organizm, przyczyniając się do uszkodzenia tkanek i rozlanego niszczenia naczyń włosowatych. W ten sposób nadmierna reakcja zapalna upośledza prawidłowe czynności tkanek, prowadząc do ich uszkodzenia oraz do dysfunkcji narządów.

Przewaga reakcji prozapalnej (SIRS – *systemic inflammatory response syndrome*) albo przeciwwzapalnej (CARS – *compensatory antiinflammatory response syndrome*) zależy od indywidualnego przypadku i jest trudna do przewidzenia.

Główną rolę w regulacji reakcji zapalnej odgrywa śródbłonek naczyniowy, a od stopnia upośledzenia jego czynności zależy obraz kliniczny. Pogłębiająca się dysfunkcja śródbłonka prowadzi do zaburzeń czynności i niewydolności wielu narządów, wstrząsu i zgonu.

Wstrząs septyczny jest następstwem wywołanej przez mediatory reakcji zapalnej hipowolemii, zarówno względnej – wskutek rozszerzenia łożyska naczyniowego, jak i bezwzględnej – wskutek zwiększenia przepuszczalności naczyń oraz zmniejszenia kurczliwości mięśnia sercowego, z następową hipotensją i hipoperfuzją tkanek. Do obniżenia systemowego ciśnienia tętniczego przyczynia się też zwiększenie oporu naczyń płucnych (wtórne nadciśnienie płucne) spowodowane przez ARDS i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). Zarówno obniżenie ciśnienia tętniczego, jak i ograniczenie naczyniowego przepływu obwodowego powodują dostarczanie mniejszej ilości tlenu do tkanek i w rezultacie ich niedotlenienie. Początkowo, mimo hipoksemii, zużycie tlenu nie zmienia się lub też nieznacznie maleje (rośnie wskaźnik ekstrakcji tlenu, czyli iloraz zużycia i dowozu tlenu). Skutkiem tego jest większe odtlenowanie hemoglobiny w obrębie mikrokrążenia i zmniejszenie wysycenia tlenem hemoglobiny krwi żyłnej (SvO₂). Jednak później zużycie tlenu zmniejsza się w takim samym stopniu jak jego dowóz, doprowadzając do pogłębienia hipoksji. Zużycie tlenu przez tkanki upośledzają ponadto cytotoksyczne mediatory reakcji zapalnej.

Dysfunkcja śródbłonka naczyniowego powoduje także pogłębienie hipoksji, doprowadzając do funkcjonalnej eliminacji pewnych obszarów

naczyń włosowatych w dostarczaniu tlenu. W konsekwencji zmniejszonego dowozu tlenu i jego nadmiernego zużycia nasila się w komórkach przemiana beztlenowa, wywołując kwasicę mleczanową.

Wśród dalszych następstw wstrząsu septycznego znajdują się:

- ostra niewydolność oddechowa i ARDS,
- ostra przednerkowa niewydolność nerek,
- zaburzenia świadomości wskutek niedokrwienia OUN i działania mediatorów zapalenia,
- zaburzenia czynności przewodu pokarmowego – porażenna niedrożność jelit z powodu ich niedokrwienia i uszkodzenie błony śluzowej, które ułatwia przemieszczanie się bakterii ze światła przewodu pokarmowego do krwi (translokacja bakteryjna) oraz krwawienia (ostra gastropatia krwotoczna i wrzody stresowe, niedokrwienne zapalenie jelita grubego),
- ostra niewydolność wątroby,
- zmniejszenie rezerwy nadnerczowej (względna niewydolność nadnerczy) – u 75% chorych stwierdza się zmniejszenie wydzielania kortykosteroidów po stymulacji ACTH.

Apoptoza a sepsa

W przebiegu sepsy istotnym powikłaniem jest rozwój zespołu niewydolności wielonarządowej (MODS – *multiple organ dysfunction syndrome*). Różne są przyczyny i mechanizmy prowadzące do uszkodzenia komórek i narządów związane z MODS.

Na podstawie badań klinicznych i eksperymentalnych stwierdzono, że w patogenezie tego zespołu poza hipoksją w mikrokrążeniu oraz obecnością mediatorów zapalnych mogą też uczestniczyć czynniki, które doprowadzają do śmierci komórki w wyniku apoptozy. W większości przypadków apoptoza jest aktywowana za pośrednictwem dwóch szlaków – pierwszy poprzez TNF- α /TNF receptor typu I (TNF-RI), a drugi przez Fas ligand (FasL)/Fas receptor (CD85, APO-1).

TNF- α odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej gospodarza na infekcję, pobudza apoptozę poprzez swój receptor typu I (p55, TNF-RI).

FasL jest integralnym białkiem błonowym, należy do rodziny TNF, ulega ekspresji głównie na komórkach układu immunologicznego.

Ekspresję receptorów TNF stwierdza się na wielu komórkach, w tym wątroby, płuc oraz śródbłonka naczyniowego. W warunkach fizjologicznych komórki posiadające FasL (np. neu-

trofile, monocyty, aktywowane komórki T) mogą pobudzać apoptozę poprzez interakcję z komórkami docelowymi, które posiadają receptor Fas.

Z posiadającymi receptor Fas komórkami docelowymi może także oddziaływać biologicznie aktywna, rozpuszczalna forma FasL (sFasL), co prowadzi do uszkodzenia tkanek w procesie zapalnym. Stwierdzono, że stężenie sFasL koreluje z rozwojem MODS.

Różna umieralność w grupie chorych na sepsę oraz w grupie chorych na ciężką sepsę ze wstrząsem septycznym wynika z różnego stopnia uszkodzenia tkanek i narządów. Znaczącą rolę w uszkodzeniu tkanek i wywoływaniu dysfunkcji narządów może odgrywać śmierć komórek w mechanizmie apoptozy. Apoptoza może być pobudzana przez zwiększone wytwarzanie tzw. cytokin śmierci, takich jak TNF- α i FasL, wydzielanych z komórek zapalnych w odpowiedzi na produkty drobnoustroju. Cząsteczki te, oddziałując z komórkami układu immunologicznego posiadającymi receptory TNF-RI i Fas, doprowadzają do uszkodzenia tkanek i dysfunkcji narządów. Wykazano wyższy poziom TNF-RI i Fas u chorych na ciężką sepsę niż u chorych na sepsę o łagodniejszym przebiegu, co potwierdza hipotezę, że cząsteczki te pojawiają się w ciężkiej sepsie i mogą być wykładnikami jej ciężkiego przebiegu i złego rokowania.

Terapia ukierunkowana na zahamowanie apoptozy może stać się alternatywą w leczeniu sepsy.

Procesy krzepnięcia i fibrylizy w przebiegu sepsy

Charakterystyczne dla procesów krzepnięcia w przebiegu sepsy jest zaburzenie równowagi pomiędzy wewnątrznaczyniowym wytwarzaniem i degradacją włóknika. Upośledzona zdolność przeciwwzakrzepowa i zahamowana fibrylizacja z jednej strony oraz masywna aktywacja układu krzepnięcia z drugiej strony doprowadzają do nadmiernego wytwarzania włóknika i zużycia czynników krzepnięcia, a także inhibitorów tego procesu. Doprowadza to do powstawania zakrzepów w mikrokrążeniu, z następowym niedokrwieniem i uszkodzeniem narządów aż do ich martwicy. Klinicznym wyrazem tych procesów jest rozsiana martwica skóry i MODS.

Proces zapalny i układ krzepnięcia są ze sobą ściśle powiązane – liczne mediatory, uwalniane dla zwalczenia infekcji, działają aktywująco na układ krzepnięcia. Dodatkowo krzepnięciu sprzyja uszkodzenie śródbłonna naczyniowego.

Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC) należy do obrazu klinicznego sepsy, a stwierdza się go u 25 do 50% chorych. DIC znacznie pogarsza przebieg kliniczny oraz rokowanie, a tym samym zwiększa śmiertelność.

DIC jest zespołem nabytym, który charakteryzuje się aktywacją wewnątrznaczyniowych procesów krzepnięcia, prowadzących do wewnątrznaczyniowego tworzenia włóknika i jego odkładania się w mikrokrążeniu. Aktywacji układu krzepnięcia towarzyszy fibrylizacja, a w późniejszych etapach – hamowanie fibrylizy. Czynniki wywołujące DIC oraz dynamika procesu mogą być różne, ale obraz kliniczny ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego w późniejszych etapach jest prawie identyczny. Odkładanie włóknika prowadzi do rozsianego zatkania naczyń mikrokrążenia, co z kolei przyczynia się do postępującego uszkodzenia narządów w postaci niewydolności nerek, ARDS, hipotonii i niewydolności krążenia. W nielicznych przypadkach może dojść również do rozwoju rozsianej martwicy skóry, a także uogólnionego krwawienia.

Mechanizm doprowadzający do wykrzepiania wewnątrznaczyniowego jest skomplikowany. Uważa się, że na skutek działania cytokin prozapalnych: TNF- α , IL-1, IL-6, dochodzi do ekspresji czynnika tkankowego (TF – *tissue factor*) na powierzchni monocytów i komórek śródbłonna. TF jest kluczowym mediatorem, który łączy układ immunologiczny i procesy krzepnięcia. W torze zewnątrzpochoďnym układu krzepnięcia TF współdziała z aktywnym czynnikiem VII (VIIa). Kompleks TF/VIIa aktywuje czynnik X do czynnika Xa, który pobudza przemianę protrombiny w trombinę, co w następstwie doprowadza do szybkiego powstawania stabilnych skrzepelin. Toczący się w organizmie proces zapalny wywiera także bezpośredni wpływ na układ fibrylizy. Kluczowym elementem tego układu jest plazmina, która powstaje z plazminogenu w wyniku działania tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA – *tissue plasminogen activating factor*). Wiele naturalnie występujących substancji chroni organizm przed nadmierną fibrylizacją poprzez zahamowanie aktywacji plazminogenu i/lub aktywności fibrynolitycznej. Najważniejszymi inhibitorami fibrylizy są inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1 – *plasminogen activator inhibitor 1*) oraz inhibitor fibrylizy aktywowany przez trombinę (TAFI – *thrombin activable fibrynolysis inhibitor*). PAI-1 jest najważniejszym, szybko działającym inhibitorem tPA. Endotoksyny uwalnia-

ne przez bakterie Gram(-) (LPS) nasilają aktywność PAI-1.

U chorych na sepsę najczęściej obserwuje się:

- podwyższenie aktywności PAI-1,
- obniżenie aktywności tPA,
- zmniejszenie stężenia białka C,
- zmniejszenie stężenia plazminogenu.

Endogenne białko C jest enzymem proteolitycznym i ważnym inhibitorem czynników krzepnięcia Va i VIII. Gdy trombina ulega związaniu z trombomoduliną, jej aktywność zmienia się z prokoagulacyjnej na antykoagulacyjną poprzez aktywację białka C. Endogenne białko C pełni szczególnie ważną rolę w hamowaniu procesu zakrzepowego w naczyniach mikrokrążenia, nasila również fibrylizę, neutralizując PAI-1, oraz przyspiesza zależne od tPA rozpuszczanie skrzepliny.

Dzięki aktywności przeciwzapalnej endogenne aktywowane białko C bierze udział w przerwaniu cyklu wykrzepiania i stanu zapalnego, który charakteryzuje sepsę. Ma ono silne działanie hamujące powstawanie trombiny, przez co pośrednio osłabia odczyn zapalny, a ponadto wywiera bezpośrednie działanie przeciwzapalne poprzez hamowanie wydzielania cytokin i hamowanie przylegania leukocytów do powierzchni komórek śródbłonka. Wykazano, że ogranicza także wytwarzanie i wydzielanie TNF- α i IL-1 oraz wpływa na interakcję pomiędzy LPS a receptorem CD14.

Zmiany w układzie oddechowym w przebiegu sepsy

Jednym z elementów MODS jest rozwój zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS – *adult respiratory distress syndrom*). W patogenezie ARDS, niezależnie od etiologii, podstawowe znaczenie ma uszkodzenie bariery pęcherzykowo-łośniczkowej, wiodące do rozlanego zniszczenia pęcherzyków płucnych. Zapoczątkowanie procesu zapalnego prowadzi do zwiększonego wytwarzania leukocytów i ich szybkiej rekrutacji do miejsc zakażenia. Dominującymi komórkami w popłuczynach oskrzelowych oraz w bioptatach pobranych od chorych na ARDS są granulocyty obojętne, które uszkodzają pęcherzyki poprzez wydzielane proteazy oraz wolne rodniki tlenowe. Cząsteczki adhezyjne, głównie β 2-integryny, oprócz wiązania neutrofilów do komórek śródbłonka płucnego pośredniczą także w aktywacji tych komórek oraz w wydzielaniu przez nie różnych mediatorów zapalnych. Uważa się, że za powstanie

nacieków neutrofilowych odpowiedzialne są czynniki chemotaktyczne, zwłaszcza IL-8, ale inne cytokiny, jak TNF- α , IL-1 β , IL-6, również odgrywają w procesie zapalnym dużą rolę. I tak TNF- α i IL-1 β pośredniczą w przyleganiu neutrofilów do komórek śródbłonka, zaś inne mediatory, w tym endotoksyna, cytokiny prozapalne, VEGF, przyczyniają się do zwiększonej przepuszczalności naczyń i powstania obrzęku płuc.

Uszkodzenie śródbłonka naczyniowego prowadzi do przesiąkania bogatobiałkowego płynu i migracji krwinek z naczyń do pęcherzyków płucnych, w których tworzą się tzw. błony hialinowe. W wyniku udziału enzymów neutrofilowych i toksyn bakteryjnych dochodzi do uszkodzeniu pneumocytów typu II z następowym zaburzeniem syntezy surfaktantu. Jego niedobór powoduje zapadanie się pęcherzyków płucnych i dalsze zwiększanie się przepuszczalności bariery pęcherzykowo-łośniczkowej, czego konsekwencją jest powstanie obszarów obrzęku i niedodmy pęcherzykowej (faza wysiękowa ARDS). Jednocześnie płyn, złuszczone pneumocyty i komórki nabłonka zatykają mechanicznie drobne oskrzela, natomiast nacieki zapalne obejmują sąsiednie obszary, doprowadzając do dalszego niszczenia naczyń przegrod płucnych. Zmiany te nie obejmują jednak całych płuc, są rozsiiane, stąd też płuca stają się mozaiką obszarów o różnym stopniu upowietrzenia i perfuzji. W drugim lub trzecim tygodniu dochodzi do namnażania fibroblastów i miofibroblastów ścian pęcherzyków płucnych z następową ich migracją do światła pęcherzyków, w których wraz z leukocytami tworzą tkankę ziarninową (faza proliferacyjna). Dalszą konsekwencją jest włóknienie pęcherzyków spowodowane wytwarzaniem przez fibroblasty kolagenem (faza włóknienia). Aktywną rolę w tej fazie odgrywają także cytokiny prozapalne, a zwłaszcza TNF- α , IL-1, oraz transformujący czynnik wzrostu beta (TGF β – *transforming growth factor beta*).

Konsekwencje zmian zachodzących w pęcherzykach płucnych i przegrodach międzypęcherzykowych są następujące:

- zaburzenia wymiany gazowej – zmniejszenie stosunku wentylacji do przepływu płucnego i wewnątrzplucny przeciek krwi nieutlenowanej, wiodące do hipoksemii,
- zmniejszenie podatności płuc, czego skutkiem jest upośledzenie sprawności wentylacyjnej typu restrykcyjnego i zwiększenie pracy oddychania,
- nadciśnienie płucne.

U chorych na ARDS często występuje łagodne nadciśnienie płucne. Jest ono związane ze zmniejszeniem łącznej powierzchni przekroju łożyska naczyń płucnych, co wiąże się z odruchowym obkurczeniem naczyń tętniczych w odpowiedzi na pogorszenie wentylacji i hipoksemie, upośledzeniem drożności mikrokrążenia w wyniku obrzęku śród błonka, nacieków zapalnych śródmiąższu płuca, mikrozakrzepów w naczyniach włosowatych płuc, ucisku przez płyn od zewnątrz oraz zwężenia drobnych zawłościnkowych naczyń żylnych zarówno wskutek ich obkurczenia, jak i mechanicznego ucisku zewnętrznego. Ważnym czynnikiem przyczyniającym się do hipoksemii jest brak normalnej kontroli napięcia naczyń płucnych.

Do rozwoju nadciśnienia płucnego przyczynia się także zwiększona ekspresja endoteliny-1 i tromboksanu B2 – czynników silnie obkurczających naczynia.

Zmiany w układzie krążenia w przebiegu sepsy

Sepsa i wstrząs septyczny powodują ostre zmniejszenie oporu naczyń obwodowych i uogólnioną nieprawidłową dystrybucję krwi. U ponad 90% chorych ze wstrząsem septycznym, u których w celu zapobieżenia hipowolemii agresywnie uzupełniano przestrzeń naczyniową, rzut serca był normalny lub podwyższony. Pomimo wysokiego rzutu serca badania kliniczne i eksperymentalne wykazują, że w przebiegu sepsy obserwuje się obukomorową niewydolność skurczową i rozkurczową, ze zwiększeniem objętości końcowo-rozkurczowej i końcowo-skurczowej. Ten obraz powstaje w ciągu pierwszych 24 godz. od zakażenia. Pomimo że rzut serca w sepsie jest zwiększony, przepływ nie jest równomiernie rozkładany. Zmniejszony jest przepływ w mięśni sercowym i mięśniach szkieletowych, a przede wszystkim w narządach jamy brzusznej: żołądka, dwunastnicy, jelicie cienkim i trzustce, podczas gdy przepływ w mózgu i nerkach jest zachowany.

Głównym czynnikiem doprowadzającym do niestabilności krążeniowej jest zmniejszenie efektywnej objętości wewnątrznaczyniowej, spowodowanej m.in.: wzrostem podatności naczyń żylnych, uogólnionym zwiększeniem przepuszczalności naczyń, zwiększeniem strat niewidocznych oraz zmniejszonym przyjmowaniem płynów. Dodatkowym czynnikiem odgrywającym niebagatelną rolę jest przemieszczenie płynu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, w mechani-

zmie zwiększonej przepuszczalności błony komórkowej dla jonów sodu. Potencjalnymi czynnikami odgrywającymi ważną rolę w przesunięciu płynowym są cytokiny, a zwłaszcza TNF- α , który może powodować tworzenie kanałów przepuszczalnych dla jonów. Oprócz tego TNF- α oraz IL-1 mogą nasilać wytwarzanie tlenku azotu (NO) w komórkach mięśni gładkich naczyń obwodowych. NO działa jak czynnik rozszerzający pochodzący ze śród błonka (EDRF – *endothelium derived relaxing factor*) i wzmacnia jego działanie poprzez aktywację cyklicznego GMP (cGMP). Ponadto TNF- α i IL-1 wywierają bezpośredni wpływ na mięsień serca, przyczyniając się do osłabienia jego kurczliwości. Także inne mediatory, jak: β -endorfina, bradykinina, leukotrieny oraz prostacyklina, mają niekorzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy, nasilając hipotonię i upośledzenie czynności serca.

Dokładniejsze poznanie mechanizmów patogenetycznych sepsy może prowadzić do wprowadzenia nowych, bardziej skutecznych metod jej leczenia.

Rozpoznawanie sepsy

Sepsa jest uogólnioną postacią zakażenia charakteryzującą się obecnością drobnoustrojów w krwioobiegu i określonymi objawami klinicznymi. Dodatnie posiewy z krwi na obecność bakterii udaje się uzyskać tylko u około 30–40% zakażonych, więc w poszukiwaniu czynników etiologicznych wykorzystuje się także szybkie testy na obecność antygenów i toksyn bakteryjnych lub PCR na obecność swoistych białek DNA.

Rozpoznanie sepsy jest wysoce prawdopodobne również na podstawie takich objawów klinicznych, jak: wysoka ciepłota lub hipotermia, przyspieszenie tętna i oddechu, zaburzenia oddychania, hepatosplenomegalia, zażółcenie powłok, hipotonia, senność, i innych symptomów, zależnych od ciężkości i rozległości zakażenia oraz od ilości zakażonych narządów i zjadliwości drobnoustroju.

Objawy kliniczne często decydują o rozpoznaniu sepsy. Wykrycie bakterii we krwi badanego bez wyraźnych objawów klinicznych może świadczyć jedynie o bakteriemii. Jeśli jest to bakteriemia przejściowa, występująca po niektórych zabiegach (np. po ekstrakcji zęba, bronchoskopii, zabiegach ginekologicznych), nie stanowi zagrożenia dla osób z wydolnym układem immunologicznym, ale u osób z neutropenią czy za-

burzonym dojrzewaniem immunologicznym może być istotnym problemem.

Podstawowe pojęcia pomocne w rozpoznaniu sepsy:

- bakteriemia – obecność żywych bakterii we krwi,
- wiremia – obecność zdolnych do replikacji wirusów we krwi,
- fungemia – obecność żywych grzybów we krwi (kandydemia – obecność żywych grzybów z rodzaju *Candida* we krwi),
- zakażenie – proces patologiczny charakteryzujący się reakcją zapalną na obecność chorobotwórczych lub potencjalnie chorobotwórczych drobnoustrojów w tkankach, płynach lub jamach ciała, które w warunkach normalnych (prawidłowych) są jałowe,
- zakażenie potwierdzone mikrobiologicznie – wyizolowanie chorobotwórczych drobnoustrojów (lub stwierdzenie obecności ich antygenów bądź materiału genetycznego) z płynu ustrojowego lub tkanki, które w prawidłowych warunkach są jałowe,
- zakażenie podejrzewane klinicznie – występowanie objawów klinicznych sugerujących zakażenie, np.:
 - obecność leukocytów w prawidłowo jałowym płynie ustrojowym (poza krwią),
 - przedziurawienie narządu wewnętrznego,
 - obraz radiologiczny klatki piersiowej sugerujący obecność zapalenia płuc z towarzyszącą ropną wydzieliną w drogach oddechowych,
 - zakażona rana.

Zasady postępowania w przypadku podejrzenia zachorowania na sepsę

Główną zasadą postępowania leczniczego jest wyłonienie i odizolowanie chorych, u których sepsa się już rozwinęła, i chorych, co do których istnieje podejrzenie o zakażenie inwazyjne.

Opieramy się na obowiązujących standardach dotyczących postępowania w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym, które zostały zaproponowane przez *Surviving Sepsis Campaigne* i opublikowane w 2004 r. w *Crit Care Med* przez Dellingera i wsp.

W większości przypadków czynnikiem etiologicznym nie jest jeszcze znany i w związku z tym należy stosować antybiotykoterapię o jak najszerszym zakresie działania przeciwbakteryjnego, a jednocześnie wykonać posiewy krwi w celu ustalenia czynników sprawczych i określenia lekowrażliwości.

Leczenie rozpoczyna się od podania antybiotyków obejmujących swym spektrum zarówno bakterie Gram(+), jak i Gram(-). W przypadku podejrzenia zakażenia bakteriami beztlenowymi należy podać metronidazol.

Antybiotykoterapię należy skorygować natychmiast po uzyskaniu antybiogramu. Obowiązuje dożylna droga podawania leków. Zaleca się jak najszybsze podanie antybiotyku, gdyż czas rozpoczęcia antybiotykoterapii decyduje o przeżywalności chorych.

W stosunku do pałeczek Gram(-) dużą skuteczność wykazują karbapenemy (meropenem i imipenem) – antybiotyki bakteriobójcze, które dobrze penetrują do mięszu płucnego i płynu mózgowo-rdzeniowego.

W stosunku do bakterii Gram(+), w tym do gronkowców opornych na metycylinę (MRSA – *methicillin resistant Staphylococcus aureus*), wrażliwych na metycylinę (MSSA – *methicillin sensitive Staphylococcus aureus*), opornych na wankomycynę (VRSA – *vancomycin resistant Staphylococcus aureus*) oraz enterokoków i pneumonokoków, wysoką skuteczność wykazuje linezolid. Antybiotyk ten dobrze penetruje do mięszu płucnego i płynu mózgowo-rdzeniowego. W zakażeniach MRSA i MSSA wysoką skutecznością odznacza się antybiotyk z grupy glicocyklin – tygecyklina.

W zakażeniach grzybiczych, często obserwowanych podczas długotrwałej antybiotykoterapii, należy rozważyć podanie leku przeciwgrzybiczego. W tym przypadku polecana jest kaspofungina działająca na grzyby z rodzaju *Candida*.

Terapia empiryczna w sepsie zagrażającej życiu powinna składać się z karbapenemu, linezolidu i kaspofunginy.

Leczenie objawowe

Poza leczeniem przyczynowym istotne znaczenie ma leczenie objawowe. Szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej równowagi wodno-elektrolitowej. W wyrównywaniu hipowolemii preferuje się podawanie roztworów koloidowych.

W przypadku gwałtownie postępującej choroby zaleca się podawanie płynów infuzyjnych w dawce od 20 ml/kg m.c. do 60 ml/kg m.c. w ciągu pierwszej godziny i 120 ml/kg m.c. w ciągu kolejnych 6 godz. W szczególnych przypadkach należy podać nawet 200 ml płynów na kilogram masy ciała w ciągu 24 godz. (czyli 14 litrów na dobę osobie o masie 70 kg).

Podczas intensywnego uzupełniania płynów należy monitorować ośrodkowe ciśnienie żyłne,

kontrolować wskaźniki równowagi kwasowo-zasadowej (gazometrię) oraz stężenie kwasu mlekowego, które nie powinno przekroczyć 4 mmol/l.

Za kryteria stabilizacji krążeniowej przyjmuje się:

- ośrodkowe ciśnienie żyłne 8–12 mmHg,
- średnie ciśnienie tętnicze >65 mmHg,
- diurezę >0,5 ml/kg/godz.,
- wysycenie tlenem hemoglobiny krwi żyłnej lub mieszanej krwi żyłnej (SvO₂) >70%.

Podczas leczenia powinno się monitorować stężenie białka C-reaktywnego (CRP), monomero- wów fibryny, bilirubiny, albumin, składników dopełniacza i liczbę leukocytów.

W cięższych stanach często konieczne jest stosowanie preparatów płytek krwi, mrożonego osocza, glikokortykosteroidów, dodatkowych składników odżywczych.

W ciężkiej sepsie, u osób obciążonych dużym ryzykiem zgonu, z niewydolnością wielonarządową w wyniku sepsy, we wstrząsie septycznym lub zespole ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrom*) wskazane jest włączenie do leczenia rekombinowanego aktywowanego białka C (rhAPC – *recombinant human activated protein C*). W przypadkach sepsy białko C wykazuje działanie przeciwwkrzepliwe i zmniejsza stężenie IL-6. Stosowanie białka C obniża śmiertelność chorych na sepsę. Warunkiem podania białka C jest minimalna liczba płytek 30 x 10⁹/L. Leczenie należy rozpocząć w ciągu 48 godz. (jeśli to możliwe w ciągu 24 godz.) od wystąpienia pierwszych objawów niewydolności wielonarządowej. Lek stosuje się w dawce: 24 μg/kg m.c./godz. we wlewie dożylnym trwającym 3 doby.

Stosowana jest również hemofiltracja, która umożliwia m.in. usunięcie z krwiobiegu czynnika martwicy nowotworów (TNF – *tumor necrosing factor*) oraz interleukin – IL-1 i IL-6, które są cytokinami o działaniu kardiodepresyjnym.

W ciężkiej sepsie podejmuje się także próby stosowania przeciwciał anti-TNF (afelimomab) i plazmaferezy, jednak dane na temat skuteczności tego rodzaju terapii nie są jednoznaczne.

Często stan chorych wymaga zastępczej wentylacji.

Zapobieganie sepsie – program szczepień

Do patogenów odpowiedzialnych za rozwój sepsy, przeciwko którym istnieje możliwość wytworzenia odporności czynnej drogą szczepień

ochronnych, należą trzy typy bakterii: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*.

Zgodnie z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych do obowiązkowych należy szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae*, a szczepienia przeciwko dwóm pozostałym patogenom są zalecane.

Zapobieganie zakażeniu *Haemophilus influenzae* typu B

Skuteczność szczepień u małych dzieci przeciwko inwazyjnemu zakażeniu wynosi 84%, przeciwko zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i zapaleniu płuc 75%. Istnieją duże rozbieżności od 46 do 93% w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia choroby inwazyjnej. W USA w latach 80. XX w. przed rozpoczęciem szczepień liczba przypadków inwazyjnego zakażenia wynosiła około 20 tys., aktualnie spadła poniżej 200 przypadków. Chorują głównie niemowlęta do 6 m.ż., które nie otrzymały pełnego szczepienia.

W metaanalizie badań oceniających skuteczność szczepień uwidocznił się trend w kierunku zmniejszenia się śmiertelności u dzieci poniżej 5 r.ż., jednak bez istotności statystycznej. Nie wykazano związku pomiędzy skutecznością szczepień a rodzajem szczepionki, liczbą dawek i wiekiem w chwili rozpoczęcia szczepień.

Rodzaje szczepionki:

- szczepionka skoniugowana monowalenta,
 - szczepionki skojarzone: DTaP-HIB, DTP-IPV-HIB, DTaP-IPV-HIB, DTaP-IPV-HIB-HBV.
- Miejsce w programie szczepień ochronnych:
- schemat podstawowy: 4 dawki szczepionki domięśniowo lub podskórnie (2 m.ż., 3–4 m.ż., 5–6 m.ż., 16–18 m.ż.); można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami w oddzielnych iniekcjach lub w postaci preparatów skojarzonych,
 - dzieci do ukończenia 2 r.ż. nieobjęte schematem podstawowym od 2 m.ż. – dawkowanie według zaleceń producenta,
 - dzieci od 3 r.ż. w celu prewencji zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznicy, zapalenia nagłośni – według zaleceń producenta.

Zapobieganie zakażeniu *Streptococcus pneumoniae*

Szczepionki polisacharydowe są stosowane od ponad 20 lat, ale nadal istnieją kontrowersyjne opinie na temat ich skuteczności. Wyniki większości badań obserwacyjnych wskazują na ich korzystne oddziaływanie. W populacji chorych do 65 r.ż. wykazano istotny pozytywny wpływ

szczepionek na zapobieganie zarówno zapaleniom płuc, jak i zakażeniom inwazyjnym, natomiast u chorych starszych stwierdzono korzyści tylko w odniesieniu do zakażeń inwazyjnych. W jednym z ostatnich badań pozytywny wpływ na przebieg zapalenia płuc był niezależny od wieku. Wnioskowanie na podstawie metaanaliz nie jest jednoznaczne. Nie pozostawia wątpliwości co do skuteczności szczepień w prewencji zakażeń inwazyjnych, natomiast nie ma wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność w zapobieganiu zapaleniom płuc w ogóle oraz wpływ na umieralność z tego powodu.

Wprowadzenie do działań zapobiegawczych szczepionki skoniugowanej spowodowało zmniejszenie liczby zakażeń, potwierdzonych bakteriami oraz zużycia antybiotyków. Spostrzeżenia te zostały potwierdzone w wielu badaniach. Stosowanie szczepionki pozwoliło na redukcję bakterii wywołanych zarówno serotypami zawartymi w szczepionce, jak i innymi serotypami pneumokoka. U dzieci w wieku od 3 do 36 m.ż. zastosowanie szczepionki przez okres 5 lat zmniejszyło występowanie bakterii *Streptococcus pneumoniae* o 86%, a bakterii w ogóle o 67%. Odsetek dodatnich posiewów krwi u niemowląt z gorączką jest istotnie niższy w grupie dzieci szczepionych niż niezaszczepionych.

Skuteczność szczepionki skoniugowanej w prewencji zakażeń układu oddechowego (zapalenia płuc) oraz zapalenia ucha jest również mniejsza niż w zapobieganiu zakażeniom inwazyjnym, aczkolwiek odnotowano korzystny wpływ szczepień na zapadalność na zapalenia płuc potwierdzone badaniem radiologicznym.

Korzystny efekt szczepionki jest niepodważalny, aczkolwiek pojawia się niebezpieczeństwo w postaci zastępowania szczepów zawartych w szczepionce przez szczepy nieszczepionkowe.

Rodzaje szczepionki:

- szczepionka polisacharydowa (PPV 23) zawierająca 23 polisacharydowe antygeny pneumokoków (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) odpowiedzialne za 85–90% zakażeń inwazyjnych,
- szczepionki skoniugowane (poliwalentne) zawierające oczyszczone antygeny polisacharydowe 7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) lub 10 serotypów (dodatkowo zawiera antygeny serotypów 1, 5 i 7F), połączone z białkowym nośnikiem nietoksycznym, toksoidem błonniczym, co umożliwia odpowiedź limfocytów T i B na antygeny polisacharydowe. Zapewnia

to odpowiedź immunologiczną u niemowląt i małych dzieci poniżej 2 r.ż.

Miejsce w programie szczepień ochronnych:

- PCV 7 (szczepionka skoniugowana *Prevenar*):
 - dzieci od 2 m.ż. do 2 r.ż. – dawkowanie wg zaleceń producenta,
 - dzieci 2-5 lat z grup ryzyka, np. uczęszczająca do żłobka, przedszkola lub z chorobami przewlekłymi, w tym zaburzenia odporności – dawkowanie wg zaleceń producenta;
- PCV 10 (szczepionka skoniugowana *Synflorix*):
 - dzieci od 2 m.ż. do 2 r.ż. – dawkowanie wg zaleceń producenta;
- PPV 23 (szczepionka nieskoniugowana polisacharydowa *Pneumo 23, Pneumovax 23*):
 - osoby w wieku >65 r.ż.,
 - dzieci >2 r.ż. i dorośli z grup ryzyka, w tym chorujący na przewlekłe choroby serca i płuc, cukrzycę, chorobę alkoholową, nabyte zaburzenia odporności, osoby po splenektomii.

Zapobieganie zakażeniu *Neisseria meningitidis*

Szczepienie umożliwia uzyskanie odporności indywidualnej, natomiast ma ograniczone znaczenie w zwalczaniu epidemii.

Szczepionki polisacharydowe przeciwko serogrupie A i serogrupie C charakteryzują się wysoką skutecznością. Nie opisano odporności krzyżowej między serotypami.

Szczepionka skoniugowana przeciwko serotypowi C w grupie dzieci od 2 m.ż. do 18 r.ż. pozwoliła na redukcję zachorowań o około 90%. Trwają badania nad szczepionką przeciwko serotypowi B, ale słaba immunogenność tego polisacharydu utrudnia przygotowanie skutecznej szczepionki.

Rodzaje szczepionek:

- szczepionka polisacharydowa przeciwko serogrom A, C, Y i W-135 (*Meningo A+C*); skuteczna u dzieci od 3 r.ż., natomiast u dzieci młodszych w odpowiedzi biorą udział limfocyty B, co nie gwarantuje długotrwałej odporności; zawiera wyciąg z polisacharydów otoczki bakteryjnej w ilości 50 µg każdego serotypu: A i C lub A, C, Y, W-135,
- szczepionki skoniugowane przeciwko serotypowi C (*Meningitec, NeisVac-C*), zawierające antygeny polisacharydowe w ilości 10 µg. Trwają badania nad szczepionką skoniugowaną czterowalentną ACWY, która wydaje się być immunogenna i dobrze tolerowana.

Miejsce w programie szczepień ochronnych:

- dzieci od 2 m.ż. do 2 r.ż. – szczepionka skoniugowana, 2 dawki w odstępie co najmniej 2 miesiące, a następnie dawka przypominająca po ukończeniu 12 m.ż.,
- dzieci powyżej 2 r.ż. – szczepionka polisacharydowa.

Podawanie szczepionki zaleca się osobom mającym kontakt z chorym i osobom podróżującym do krajów, w których występują endemie lub epidemie zachorowań. Ponadto wprowadza się szczepienia w sytuacji endemii po wnikliwej ocenie sytuacji epidemiologicznej. W ostatnich latach, z uwagi na zwiększenie liczby zachorowań w populacji młodzieży, szczególnie w tej grupie zaleca się przeprowadzenie szczepień.

W przypadku stwierdzenia ogniska epidemicznego oprócz podania profilaktyki antybiotykowej zaleca się szczepienie:

- osób bezpośrednio kontaktujących się z chorym, u którego potwierdzono zakażenie wywołane przez *Neisseria meningitidis* grupy C – szczepionka skoniugowana,
- osób bezpośrednio kontaktujących się z chorym, u którego potwierdzono zakażenie wy-

wołane przez *Neisseria meningitidis* grupy A – polisacharydowa nieskoniugowana szczepionką dwuwalentną A+C,

- osób bezpośrednio kontaktujących się z chorym, u którego potwierdzono zakażenie wywołane przez *Neisseria meningitidis* grupy W135 lub Y – polisacharydowa nieskoniugowana szczepionka czterowalentna A+C+W-135+Y.

W przypadku podejrzenia zakażenia *Neisseria meningitidis* obowiązkowo należy zastosować profilaktykę antybiotykową – cyprofloksacyna w jednorazowej dawce 500 mg u osób, które miały krótkotrwały kontakt z osobą chorą, oraz 2 x 500 mg przez 5 dni u osób, które przebywają razem z chorym.

Podstawowa wiedza w zakresie patogenezы sepsy, jej rozpoznawania i zapobiegania rozwojowi powinna jak najszybciej docierać do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, bo to właśnie od ich wczesnego rozpoznania zależy w znacznym stopniu rokowanie chorych. W przypadku podejrzenia zakażenia inwazyjnego konieczne jest natychmiastowe postępowanie terapeutyczne.