

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Differences in sepsis between children and adults: Literature analysis

Evelina Bučionytė<sup>1</sup>, Austėja Bernotaitė<sup>1</sup>, Viltė Fominskytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

**Abstract:** Despite medical progress, sepsis remains one of the leading causes of death in children. The main challenge for medical staff is early diagnosis and treatment of sepsis to avoid fatal outcomes. Children sepsis is different from adult sepsis, so it is important to know the differences in diagnostic, clinical, and treatment options to help provide the most effective care. **Aim:** To highlight the main differences between children and adult sepsis. **Method:** The review of literature was conducted using the “Medline” (PubMed) and, “UpToDate” medical databases, selecting publications investigating adult and children sepsis, their differences and similarities. **Conclusions:** Childhood sepsis is diagnosed based on Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria, while adult sepsis is diagnosed using the qSOFA and SOFA scores. In adults, sepsis may include hypotension and lactic acidosis, and in children, these symptoms are rare. The clinical manifestation of septic shock is also different – adults mostly experience warm shock, whereas children are more likely to experience cold shock. Fluid therapy is better tolerated by children, therefore intensive infusion therapy (up to 60 ml / kg) is administered. For adults it is important to titrate fluids according to central venous pressure (CVP). **Keywords:** children sepsis, adult sepsis, systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, septic shock.

## Vaikų ir suaugusiųjų sepsio skirtumai: literatūros apžvalga

Evelina Bučionytė<sup>1</sup>, Austėja Bernotaitė<sup>1</sup>, Viltė Fominskytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

Nepaisant medicininės pažangos, sepsis išlieka viena pagrindinių mirštamumo priežasčių vaikų amžiuje. Pagrindinė užduotis medicinos personalui - ankstyva sepsio diagnostika ir gydymas, siekiant išvengti letalių pasekmių. Sepsis vaikų amžiuje skiriasi nuo suaugusiųjų, todėl svarbu žinoti diagnostikos, klinikos bei gydymo galimybių skirtumus, padedančius suteikti pačią efektyviausią pagalbą. **Tikslas:** atrinkti ir išanalizuoti pagrindinius skirtumus tarp vaikų ir suaugusiųjų sepsio. **Metodika:** Literatūros apžvalga atlikta lyginant užsienio šaltinių duomenis iš internetinių bibliografinių medicinos duomenų bazių "Medline" (PubMed) ir "UpToDate", atrenkant publikacijas, kuriose nagrinėtas vaikų ir suaugusiųjų sepsis, jų skirtumai ir panašumai. **Išvados:** Vaikų sepsis diagnozuojamas remiantis sisteminio uždegiminio atsako sindromo (SUAS) kriterijais, o suaugusiųjų diagnostikai naudojamos qSOFA bei SOFA skalės. Suaugusiems sepsis dažniau pasireiškia hipotenzija bei laktatine acidoze, tačiau vaikams šie požymiai reti. Sepsinio šoko klinikinė išraiška taip pat skiriasi – suaugusieji patiria šiltąjį šoką, o vaikams dažnesnis šaltasis šokas. Vaikai skysčių terapiją toleruoja geriau nei suaugusieji, dėl to skiriama intensyvi infuzoterapija (iki 60 ml/kg). Suaugusiems skysčius svarbu titruoti pagal centrinį veninį spaudimą (CVS).

**Raktažodžiai:** vaikų sepsis, suaugusiųjų sepsis, sisteminis uždegiminio atsako sindromas, sunkus sepsis, sepsinis šokas.

### Įvadas

Nepaisant medicininės pažangos, sepsis išlieka viena pagrindinių mirštamumo priežasčių vaikų amžiuje. Pagrindinė užduotis medicinos personalui - ankstyva sepsio diagnostika, siekiant išvengti letalių pasekmių. Sepsis vaikų amžiuje yra rimtas iššūkis, nes nėra ankstyvųjų sepsio diagnostinių markerių, o vienintelis simptomas, dėl kurio kreipiasi vaikas, gali būti karščiavimas. Norint diagnozuoti vaikų sepsį yra būtinas ypatingas budrumas. Tai svarbu pirmiausiai dėl to, kad vaikas nėra mažas suaugęs, ir sepsio išraiška gali skirtis lyginant su suaugusiaisiais pacientais.

Vaikai yra kitokie nei suaugusieji: skiriasi jų imuninė sistema, odos storis, skysčių kiekis organizme. Vaikų imlumas infekcijų sukėlėjams priklauso tiek nuo

šalies, kurioje jie gyvena (visuotinės vakcinacijos galimybių), tiek nuo jų amžiaus (imuninės sistemos brandos laipsnio) bei juos supančios aplinkos. Dvynių tyrimų metu nustatyta, jog daugiau nei pusė imuninės sistemos skirtumų tarp vaikų atsiranda ne dėl genetinių priežasčių, o dėl aplinkos faktorių. Nagrinėjant vaikų sepsį, negalima remtis suaugusiems taikomomis gairėmis ir yra būtina žinoti esminius skirtumus tarp pediatrijos pacientų bei suaugusiųjų [1].

Vaikų sepsio epidemiologiniai duomenys skiriasi nuo suaugusiųjų. Pasaulyje kasmet diagnozuojama maždaug 22 vaikų sepsio atvejai 100,000 gyventojų ir 2202 naujagimių sepsio atvejai 100,000 gyvagimių, taigi vidutiniškai 1,2 milijonai vaikų sepsio atvejų per

metus [2]. Tuo tarpu suaugusiųjų sepsis 2017 m. nustatytas 48,9 milijonams pacientų visame pasaulyje, o pagal amžių standartizuotas sepsio dažnis siekė 677,5 atvejus 100 000 gyventojų [3]. Skiriasi vaikų ir suaugusių, sirgusių sepsiu išėitys: suaugusiųjų tarpe mirtingumas nuo sepsio pastaruosius dešimtmečius išliko beveik pastovus, svyruojantis nuo 35 iki 50 procentų, tuo tarpu vaikų mirtingumas nuo 1980 metų ženkliai sumažėjo ir šiuo metu siekia maždaug 10-20 procentų. Tačiau nepaisant gerėjančių diagnostikos, gydymo ir profilaktikos galimybių, vaikams sepsis išlieka viena pagrindinių mirties priežasčių [4].

### **Apibrėžimo skirtumai**

Literatūroje skiriasi vaikų ir suaugusiųjų sepsio apibrėžimai. Suaugusiųjų sepsis apibūdinamas kaip gyvybei pavojinga organų disfunkcija, sukelta sutrikusio organizmo atsako į infekciją. Tuo tarpu vaikų sepsis apibrėžiamas kaip sisteminis uždegiminis atsakas (SUAS) į infekciją. Vaikų būklė, kai SUAS metu atsiranda organų disfunkcijos požymiai, apibrėžiama kaip sunkus sepsis, o suaugusiems sunkaus sepsio apibrėžimas netaikomas. Sepsinio šoko apibūdinimas taip pat skiriasi: vaikams sepsiniu šoku vadinamas sepsis su kardiovaskuline disfunkcija, kuri išlieka nepaisant adekvačios ( $\geq 40$  ml/kg) infuzoterapijos izotoniniu tirpalu per vieną valandą [5]. Klinikinėje praktikoje suaugusiųjų sepsinis šokas – tai sepsis su išliekančia hipotenzija ir vazopresorių poreikiu, palaikant vidurinę arterinę spaudimą  $\geq 65$  mmHg bei  $>2$  mmol/l laktatų koncentracija kraujyje serume be hipovolemijos [6].

### **Etiologijos skirtumai**

Sepsio etiologija skiriasi priklausomai nuo paciento amžiaus. Vaikams būdinga tai, kad jiems sepsis

dažniausiai išsivysto sergant plaučių uždegimu, meningitu (dažniausiai virusiniu) bei gastroenterologinėmis ligomis, pasireiškiančiomis viduriavimu [4]. Tuo tarpu suaugusiųjų dažniausi bakteremijos šaltiniai yra plaučių (64% atvejų), pilvo ertmės organų (20%), lytinės ir šlapimo organų sistemos (14%) infekcinės ligos bei dažnas infekcijos šaltinis yra kraujotaka (15% atvejų) [6].

Vaikų sepsio sukėlėjai skiriasi, priklausomai nuo vaikų amžiaus. Naujagimiams (0 d. – 1 mėn.) sepsį dažniausiai sukelia *S. agalactiae*, *E. coli*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *Enterococcus*, *Herpes simplex* virusas, *Enterovirusai*, *Adenovirusai*; kūdikiams (1 mėn. – 1 m.) – *H. influenza*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *N. meningitidis*; kitiems pediatrijos pacientams ( $>1$  m.) – *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenza*, *S. pyogenes*, *S. aureus*. Reikia prisiminti, kad vaikams, turintiems imunodeficitą, gali būti specifiniai ir retesni sukėlėjai: *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Candida* spp., Epštein-Baro virusas, Citomegalo virusas [7]. Tuo tarpu suaugusiems sepsį gali sukelti ir gram teigiami (dažniausiai *S. aureus*), ir gramneigiami sukėlėjai (*Pseudomona* spp, *E. Coli*) [6].

### **Klinikiniai ir diagnostiniai skirtumai**

Klinikinė sepsio išraiška tai pat skiriasi priklausomai nuo amžiaus. Vaikams sepsio metu dažniausiai stebima tachikardija ir karščiavimas. Hipotenzija jiems yra vėlyvas požymis, o laktato koncentracija kraujyje prastai atspindi audinių hipoperfuziją. Tuo tarpu suaugusiems be karščiavimo, tachikardijos ir leukocitozės, žymiai dažniau ir anksčiau pastebima hipotenzija, o audinių hipoksiją atspindi besivystanti laktatinė acidozė [4].

Suaugusiųjų sepsinio šoko klinikinė išraiška skiriasi nuo vaikų. Maždaug 90% suaugusiųjų patiria “šiltą šoką”, kuris pasireiškia sumažėjusiu sisteminiu kraujagyslių pasipriešinimu, hipotenzija, normaliu ar padidėjusiu širdies minutiniu tūriu, tachikardija ir padidėjusia deguonies koncentracija plaučių arteriniame kraujyje. Tuo tarpu vaikai dažniau (~50% atvejų) patiria šaltą šoką, pasireiškiantį padidėjusiu sisteminiu kraujagyslių pasipriešinimu, šaltomis galūnėmis ir prailgėjusiu kapiliarų prisipildymo laiku (KPL) [8].

Svarbu nepamiršti, kad diagnozuojant suaugusiųjų sepsį yra priimta naudotis qSOFA bei SOFA skalėmis. Nagrinėjant suaugusiųjų sepsį, jau nebėra taikomi sisteminio uždegiminio atsako sindromo (SUAS) kriterijai, kadangi jie yra mažiau jautrūs ir tikslūs, lyginant su SOFA skale. Tuo tarpu vaikams analogiškos skalės dar nebuvo pritaikytos ir sukurtos, todėl vadovaujamosi SUAS kriterijais [5]. Vaikų sisteminio uždegiminio atsako kriterijai pagal amžiaus grupes, pateikti 1 lentelėje.

	Širdies susitraukimų dažnis (k/min)		Kvėpavimo dažnis (k/min)	Leukocitų skaičius (leu*10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Sistolinis kraujo spaudimas (mmHg)	Kūno temperatūra (°C)
	Tachikardija	Bradikardija				
<b>0 d. – 1 sav.</b>	>180	<100	>50	>34	<59	>38,5 arba <36
<b>1 sav. – 1 mėn.</b>	>180	<100	>40	>19,5 arba < 5	<79	>38,5 arba <36
<b>1 mėn. – 1 m.</b>	>180	<90	>34	>17,5 arba <5	<75	>38,5 arba <36
<b>1 m. – 5 m.</b>	>140	Netaikoma	>22	>15,5 arba < 6	<74	>38,5 arba <36
<b>5 m. – 12 m.</b>	>130	Netaikoma	>18	>13,5 arba <4,5	<83	>38,5 arba <36
<b>12 m. – 18 m.</b>	>110	Netaikoma	>14	>11 arba <4,5	<90	>38,5 arba <36
<b>&gt;18m.</b>	>90	Netaikoma	>20 arba PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg	>12 arba <4		>38 arba <36

1 lentelė. Sisteminio uždegiminio atsako sindromo (SUAS) charakteristika pagal vaikų amžiaus grupes [5].

### Sepsinio šoko gydymo skirtumai

Sepsio metu pasireiškia ryški trombocitopenija, kuri yra susijusi su dauginiu organų funkcijos nepakankamumu. Dėl trombocitopenijos ir krešumo faktorių išnaudojimo sepsio metu, prasideda tokios būklės, kaip diseminuota intravaskulinė koaguliacija (DIK), trombinė trombocitopeninė purpura (TTP) bei antrinė trombinė mikroangiopatija (TMA). Žmogaus organizme yra fermentas – (ADAMTS)-13. Ši proteazė suskaldo stambius von Willebrand faktoriaus multimerus. Sepsio metu mažėja šio fermento aktyvumas. Ima formuotis labai dideli multimerai, traukiantys fibriną bei trombocitus. plazmos perpylimas pašalina didžiulius multimerus ir papildo (ADAMTS)-13 aktyvumą. Tačiau plazmos perpylimas dažniau taikomas vaikams, o ne suaugusiems dėl nemažos gydymo kainos ir suaugusiems reikalingos itin didelės plazmos dozės [8].

Vaikui gimus, įkvėptas deguonis organizme sukelia biocheminius pokyčius, kurie sąlygoja arterinio latako ir ovaliosios angos užsidarymą. Šios angos atsivėrimas yra pavojinga būklė, kurią reikia koreguoti tiek dėl sukeliama hemodinamikos sutrikimo, tiek dėl galimų pavojingų komplikacijų (gali susiformuoti trombas bei įvykti paradoksinė trombo embolizacija, sukianti insultus vaikams) [9]. Sepsinio šoko metu, dėl hipoksijos ir anaerobinio kvėpavimo padidėja laktato koncentracija, prasideda acidozė. Tai didina plaučių kraujagyslių pasipriešinimą. Didėjant spaudimui plaučių kamieno, gali vėl atsiverti arterinis latakas. Tuomet naujagimis turi vaisiaus kraujotaką ir perkraunamas dešinysis skilvelis [8]. Tai veda į širdies nepakankamumą. Tokiu atveju naujagimiui gali padėti

įkvepiamas O<sub>2</sub>, NO, fosfodiesterazės III inhibitoriai [4].

Vaikai skysčių terapiją toleruoja daug geriau nei suaugusieji. Vaikų širdies susitraukimų dažnis (ŠSD), kompensuojant mažėjančią kraujo spaudimą, gali padidėti mažiau kartų nei suaugusiųjų. Suaugusiųjų ramybės metu normalus ŠSD siekia apie 70 k./min. Sepsio metu, jis gali padidėti net du kartus (iki 140 k/min). Tokį pulsą suaugusieji toleruoja gerai. Tuo tarpu kūdikiams ir naujagimiams ŠSD padvigubėti negali, kadangi jų ramybės pulsas yra apie 140 k/min. Jei jis padvigubėtų (iki 280 k/min), diastolė būtų per trumpa ir skilveliai nespėtų prisipildyti krauju. Tačiau vaikų organizmas į mažėjančią kraujo spaudimą reaguoja sisteminė vazokonstrikcija, kuri palaiko kraujospūdį normos ribose žymiai ilgiau, lyginant su suaugusiais. Taigi, vaikų širdies ir kraujagyslių bei šlapimo išskyrimo sistemos yra žymiai geriau prisitaikiusios toleruoti didėjančią cirkuliuojančio kraujo tūrį [8].

Esant sepsiniam šokui svarbu kuo greičiau pradėti infuzoterapiją, tačiau taktika vaikams ir suaugusiems skiriasi. Vaikams rekomenduojama skirti agresyvią infuzoterapiją iki 60 ml/kg, o suaugusiems - 1-2 l boliusus, po kurių skysčius būtina atsargiai titruoti pagal centrinę veninę spaudimą [10]. Skiriant vazopresorius vaikams, rekomenduojama geriau skirti epinefriną arba norepinefriną, o ne dopaminą. Jeigu sepsiniu šoku sergančiam vaikui reikia skirti dideles katecholaminų dozes, rekomenduojama titruoti katecholaminus, arba kartu skirti vazopresiną [11]. Svarbu prisiminti, kad vaikams plaučių hipertenzijos atveju galima skirti vazodilatatorių, o suaugusiems skirti šiuos vaistus griežtai draudžiama, nes jie didina

hipotenziją [8]. Susisteminti vaikų ir suaugusiųjų sepsinio šoko skirtumai pateikiami 2 ir 3 lentelėse.

	<b>Vaikų sepsis</b>	<b>Suaugusiųjų sepsis</b>
<b>Etiologija</b>	Priklausomai nuo amžiaus (neonatologijos ar pediatrijos pacientas) Dažniausiai sergant pneumonija, meningitu, viduriuojant (dažniausiai virusinių infekcijų metu)	Dažniausiai sergant kvėpavimo takų, šlapimo takų infekcijomis
<b>Klinikinė išraiška</b>	Tachikardija, karščiavimas, hipotenzija (vėlyvas požymis), laktatai prastai atspindi perfuziją	Karščiavimas, tachikardija, leukocitozė, hipotenzija (ankstyvas požymis), laktatacidozė, laktatai gerai atspindi perfuziją
<b>Pradinis gydymas</b>	Intensyvi infuzoterapija (iki 60 ml/kg) Iš vazopresorių pirmiau skirti epinefriną, apsvarstyti norepinefrino skyrimą	Kontroliuojama ir atsargi infuzoterapija, 1-2 l boliusai. Anksti skirti vazopresorių Skysčius titruoti pagal centrinį veninį spaudimą (CVS)
<b>Išeitys</b>	Mirštamumą mažina ankstyva intervenciją per 1 val. Mažesnis bendras mirštamumas (10-20 proc.).	Mirštamumą mažina ankstyva intervenciją per 1-3 val. Didesnis bendras mirštamumas (35-50 proc.).

2 lentelė. Vaikų ir suaugusiųjų sepsio esminiai skirtumai.

<b>Gydymo būdas</b>	<b>Vaikai</b>	<b>Suaugusieji</b>
<b>Adekvati hidracija</b>	Paprastai reikia daugiau skysčių nei suaugusiems (gali reikėti daugiau nei 60 ml/kg).	Skysčiai lašinami kol CVP 12 cm H <sub>2</sub> O.
<b>Inotropiniai vaistai ir vazopresoriai</b>	Šaltajam šokui – periferinis adrenalinas, kai įmanoma - pereiti į centrinį adrenalina; Šiltajam šokui – centrinis norepinefrinas.	Norepinefrinas+/- Dobutaminas; Šiltajam šokui – vazopresinas.
<b>Vazodilatatoriai</b>	Plaučių hipertenzijos atveju.	---

<b>Įkvėpiamas azoto monoksidas (NO)</b>	Naujagimiai su DSN.	---
<b>Plazmos pakeitimas</b>	Vaikams su krešumo sutrikimais.	Suaugusiems veiksminga, bet retai naudojama.
<b>Hidrokortizonas</b>	Įtariamo absoliutaus antinksčių nepakankamumo atveju.	Naudojamas, jei toliau skiriami vazopresoriai, nepriklausomai nuo antinksčių būklės.

3 lentelė. Vaikų ir suaugusiųjų sepsinio šoko gydymo skirtumai [8].

### Apibendrinimas

Vaikų sepsis yra sudėtingas sindromas, pasižymintis itin dideliu mirštamumu. Tai būklė, reikalaujanti greitų veiksmų ir adekvataus gydymo. Vaikų sepsis reikšmingai skiriasi nuo suaugusiųjų, dėl to svarbu žinoti diagnostikos, klinikos bei gydymo galimybių skirtumus, padedančius suteikti pačią efektyviausią pagalbą pediatrijos pacientams. Vaikų sepsis diagnozuojamas remiantis SUAS kriterijais, tuo tarpu suaugusiems naudojamos qSOFA bei SOFA skalės. Suaugusiems sepsis dažniau pasireiškia hipotenzija bei laktatine acidoze, o vaikams šie požymiai reti. Sepsinio šoko klinikinė išraiška taip pat skiriasi – suaugusieji patiria šiltąjį šoką, tuo tarpu vaikams dažnesnis šaltasis šokas. Vaikai skysčių terapiją toleruoja geriau nei suaugusieji, dėl to skiriama intensyvi infuzoterapija (iki 60 ml/kg), o suaugusiems skysčius svarbu titruoti pagal CVS.

### Literatūra

- Carr EJ, Dooley J, Garcia-Perez JE, Lagou V, Lee JC, Wouters C, et al. The cellular composition of the human immune system is shaped by age and cohabitation. *Nat Immunol.* 2016 Apr;17(4):461-8.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb D, Schlattmann P, Schlapbach L, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2018;6(3):223-230.
- Rudd K, Johnson S, Agesa K, Shackelford K, Tsoi D, Kievlan D et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet.* 2020;395(10219):200-211.
- Emr BM, Alcamo AM, Carcillo JA, Aneja RK, Mollen KP. Pediatric Sepsis Update: How Are Children Different? *Surg Infect (Larchmt).* 2018 Feb/Mar;19(2):176-83.
- Pomerantz, W. J., Weiss, S. L., Kaplan, S. L., & Randolph, A. G. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: Definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate,* Waltham, MA. 2019.
- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet.* 2018;392(10141):75-87.
- Bumbulienė Ž, Cimbalistienė L. *Pediatrijos praktikos vadovas.* Vilnius; 2015. p. 662-666.

8. Aneja RK, Carcillo JA. Differences between adult and pediatric septic shock. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Oct;77(10):986-92.
9. Lee EH, Han MY. Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure in a Child with Cryptogenic Ischemic Stroke. *Indian J Pediatr.* 2020 Feb 11.
10. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017 Jun;45(6):1061-93.
11. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Feb;21(2):186-95.