

Febrilni sindrom

Febrilnost označava kontrolisani porast telesne temperature iznad normalnih vrednosti za jedinku. Povišena telesna temperatura označava aksilarno izmerenu vrednost jednaku ili višu od 38°C. Povišena telesna temperatura predstavlja filogenetski najstariji odgovor na infekciju koji je koristan zato što ograničava razmnožavanje patogenih mikroorganizama.

Uzroci febrilnog stanja su mnogobrojni. Pored infekcija, koje su najčešći uzrok, povrede tkiva i organa (npr. opekotine), maligniteti (leukemije, limfomi), lekovi, biološki agensi, inflamatorne bolesti (npr. Crohnova bolest), endokrine bolesti (npr. hipertireoza) ili pojedine metaboličke bolesti mogu se ispoljiti febrilnim stanjem.

Termosenzitivni neuroni koji su lokalizovani u preoptičkim jedrima hipotalamusa (termoregulacioni centar) reguju na promene temperature krvotoka, ili mogu biti stimulisani putem direktnih neuronskih veza sa receptorima za toplotu i hladnoću iz kože i mišića. Hipotalamusni termostat reaguje na prisustvo endogenih pirogena (interleukin-1, interleukin-6, faktor nekroze tumora, interferon-beta) koje proizvode stimulisani leukociti i makrofagi. Prostaglandin E2 ima značajnu i do danas najbolje ispitanu ulogu endogenog pirogena. Mikrobi, putem egzogenih pirogena stimulišu leukocite na produkciju endogenih pirogena. Endotoksin gram-negativnih bakterija je jedini egzogeni molekul koji može direktno stimulirati termoregulacioni centar i indirektno stimulirati produkciju endogenih pirogena.

Pristup bolesniku sa infekcijom

Anamneza kod bolesnika sa infekcijom, pored uobičajenih podataka o vremenu pojave određenih simptoma i znakova, kao i toku bolesti, podrazumeva i određene specifičnosti koje su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Značajni anamnestički podaci kod bolesnika sa infekcijom

- uzrast
- opšte zdravstveno stanje
- temperatura - pojava, trajanje i tip temperaturne krivulje
- prethodne infekcije ili druge bolesti
- slično oboljenje kod osoba u bliskom kontaktu
- kontakt sa životinjama
- ujed krpelja ili drugih insekata
- anamneza putovanja

- epidemija u pretškolskoj ustanovi ili školi
- ishrana
- imunizacije
- socijalno-epidemiološki podaci

Skrivena (okultna) bakterijemija

Kod dece uzrasta mlađeg od 36 meseci akutno febrilno stanje ($> 39^{\circ}\text{C}$) bez znakova lokalizovane infekcije predstavlja značajnu dijagnostičku i terapijsku dilemu. Infekcije uzrokovane invazivnim, piogenim mikroorganizmima (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip B, *Neisseria meningitidis*) obično počinju kolonizacijom nazofarinksa sa mogućnošću prodora u krvotok. Faktori koji mogu doprineti prodoru invazivnih uzročnika su prethodna virusna infekcija nazofarinksa ili pasivna inhalacija duvanskog dima. Kolonizacija nazofarinksa sa *S.pneumoniae* je česta u dečijem uzrastu, i može se dokazati i do 90% dece koja pohađaju pretškolske ustanove. Od ukupno 80 serogrupa pneumokoka, oko 20 imaju invazivni potencijal. Lečenje nazofarinksne kolonizacije pneumokokom u odsustvu simptoma određene bolesti (otitis, sinuzitis) predstavlja grešku i samo povećava šansu za selekciju sojeva bakterija koji su rezistentni na antibiotike širokog spektra.

Iako febrilni, ovi bolesnici ne izgledaju “septično” ili “intoksicirano”, nemaju anamnezu za prethodnu hroničnu bolest i nemaju znake lokalizovane infekcije. Epizoda bakterijemije se najčešće završava spontanom oporavkom zahvaljujući odbrambenim mehanizmima domaćina. Izuzetno retko, moguć je razvoj sepse ili šoka (češće kod bolesnika sa kongenitalnom asplenijom ili disfunkcijom slezine). Druga, češća komplikacija bakterijemije kod prethodno zdrave dece je hematogena diseminacija sa nastankom lokalizovane infekcije. Najozbiljnije fokalne infekcije koje su posledica nelečene bakterijemije (najčešći uzročnik *H. influenzae* tip b) jesu purulentni meningitis, pneumonija, empijem, septični artritis, purulentni perikarditis ili epiglottitis.

Učestalost skrivene bakterijemije je u korelaciji sa nekoliko parametara: a) uzrasta bolesnika; b) visine telesne temperature; c) broja leukocita; d) apsolutnog broja neutrofila. Najčešće se bakterijemija ispoljava je u uzrastu od 18 do 24 meseca života i iznosi oko 4%, a učestalost je u prvoj i trećoj godini života manja i iznosi od 1,2 do 2,4%. Sa porastom telesne temperature raste i učestalost od 1,2% kod bolesnika sa rasponom temperature od 39 do 39,4° C, dok se kod bolesnika sa temperaturom višom od 40,4°C bakterijemija uočava kod 4,4%. Apsolutni broj neutrofila viši od 10000/mm³ ukazuje na mogućnost bakterijemije, a ako je viši od 20000/mm³ učestalost bakterijemije raste na 8%.

Febrilnu decu (> 39°C) uzrasta od 3 do 36 meseci života bez znakova lokalizovane infekcije i apsolutnim brojem neutrofila većim od 10000/mm³ potrebno je hospitalizovati, učiniti bakteriološke analize i započeti parenteralnu primenu antibiotika (cefalosporini III generacije). Kod bakterijemije, antibiotici za oralnu primenu ne mogu sprečiti nastanak fokalnih komplikacija iako su dati u ranoj fazi (npr. meningitis uprkos prethodnom lečenju oralnim semisintetskim penicilinima).

Sepsa i septički šok

Sepsa i dalje predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod dece, iako je tokom poslednjih decenija mortalitet povezan sa sepsom značajno snižen. Učestalost bakterijemije i sepse je najviša u novorođenčadi i odojčadi (5,1:1000), a zatim se značajno smanjuje od treće godine života (3,6: 1000) do adolescencije (0,37:1000).

Definicije sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (systemic inflammatory response syndrome; skr. SIRS) , infekcije, sepse, septičkog šoka i multiorganskog zatajenja (enlg. multiorgan failure; skr.MOF) su iznete u tabeli 2.

Tabela 2. Definicije SIRS, infekcije, sepse i septičkog šoka

Sistemski inflamatorni odgovor	Infekcija
<p>Prisustvo 2 ili više kriterijuma, od kojih jedan mora biti febrilnost ili poremećaj broja leukocita</p> <ul style="list-style-type: none"> • temperatura > 38,5°C ili < 36°C • tahikardija > 2SD za dati uzrast u odsustvu bolnih stimulusa ili inotropnih lekova; bradikardija < p10 za uzrast bez stimulacije n.vagusa, β-blokatora ili kongenitalne bolesti srca; • tahipneja > 2SD za dati uzrast (bez udružene neuromišićne bolesti ili primene anestetika) • Leukocitoza ili leukopenija (koja nije povezana sa hemioterapijom) ili > 10% nesegmentiranih neutrofila (štapovi) 	<p>Dokazana (pozitivna kultura, direktni preparat ili PCR) ili suspektna infekcija uzrokovana bilo kojim patogenom <i>ili</i> klinički sindrom koji je verovatno povezan sa infekcijom. Pozitivan klinički nalaz (npr. petehije ili purpura), radiološka ispitivanja (npr. rtg kod pneumonije) ili laboratorijski testovi mogu doprineti dijagnozi infekcije.</p>
<p>Sepsa SIRS povezan sa suspektnom ili dokazanom infekcijom</p>	<p>Septički šok Sepsa i disfunkcija kardiovaskularnog sistema</p>

Sepsa i MOF

Sepsa + disfunkcija kardiovaskularnog sistema,
akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), ili ≥ 2
organa sa poremećajem funkcije (npr. CNS,
bubrežna insuficijencija)

Najčešći uzročnici sepse i septičkog šoka u dečijem uzrastu su gram-negativne bakterije (*N.meningitidis*, *E. Coli*, *Salmonella*), a od gram-pozitivnih bakterija *S.aureus* i *S.Pneumoniae*.

SIRS je odgovor domaćina na prodor mikroorganizama i njihovih produkata u krvotok (najčešće endotoksin gram-negativnih bakterija). Aktivacija makrofaga dovodi do produkcije proinflamatornih citokina (inteleukin-1, interleukin-6, faktor nekroze tumora). Incijalna aktivacija inflamacije odgovora korisna je za odbranu, ali sistemsko delovanje visokih koncentracija TNF i drugih citokina može dovesti do ozbiljnog oštećenja endotelnih ćelija sa gubitkom plazme iz cirkulacije, dok aktivacijom koagulacione kaskade nastupa diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK).

Rani simptomi sepse su povišena telesna temperatura i tahikardija, koje obično prate tahipneja i smanjenje diureze. Kod meningokokne bolesti može biti ispoljena petehijalna ospa, koja je ponekad vrlo oskudna ili retko, atipična. Promene su oštro ograničene u odnosu na zdravu kožu i ne gube se na vitropresiju (Slika 1). Poremećaj stanja svesti je znak smanjene perfuzije CNS. Hipotenzija je kasni znak, i u početku sistemske infekcije kompenzatorni mehanizmi (vazokonstrikcija) dovode do očuvanja srednjeg arterijskog pritiska uz smanjenu perfuziju perifernih organa i ekstremiteta. Smanjena perfuzija se može prepoznati po hladnim ekstremitetima, usporenom kapilarnom punjenju (> 2 sek.) i oliguriji.

Dijagnostika obuhvata bakteriološku obradu i uzimanje hemokultura. Ako se sumnja na meningokoknu infekciju neophodno je uzimanje kulture brisa ždrela, ili retko, *N.meningitidis* se može izolovati iz skarifikata kožnih promena. Održavanje normoglikemije, elektrolitnog statusa i određivanje acidobaznog statusa su izuzetno važni elementi nege ovih bolesnika.



Slika 1. Petehijalna ospa kod meningokokcemije

Neposredno zbrinjavanje bolesnika sa sumnjom na sepsu obuhvata obezbeđenje oksigenacije (kiseonik). Ako postoje znaci poremećene periferne cirkulacije daju se kristaloidni ili koloidni rastvori (10-20 ml/kg). Neophodna je i primena jedne doze antibiotika, najčešće cefalosporina III generacije.

Po neposrednom zbrinjavanju, bolesnici se transportuju u pedijatrijsku intenzivnu negu radi sprovođenja daljih mera lečenja i praćenja životnih funkcija. Monitoring podrazumava praćenje arterijskog pritiska, oksigenacije i satne diureze. Ako znaci hipoperfuzije vitalnih organa perzistiraju, potreban je dodatni intravenski unos tečnosti (obično više od 40ml/kg u prvom satu od prijema bolesnika) i invazivni monitoring bolesnika (centralna venska i arterijska linija). U ovom slučaju zbog opasnosti od razvoja edema pluća, sprovodi se elektivna endotrahealna intubacija i mehanička ventilacija sa korišćenjem pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma. Elektivna mehanička ventilacija obezbeđuje bolju respiratornu funkciju, naročito ako je disanje iregularno, i smanjuje mišićni rad. Kod bolesnika kod kojih se perfuzija ne poboljša na inicijalnu nadoknadu volumena tečnosti, merenje centralnog venskog pritiska (CVP) i njegovo održavanje od 12 do 15 cm H₂O pomoću bolusa kristaloida i koloida mogu biti od koristi. Pojedini bolesnici sa meningokokcemijom ponekad zahtevaju značajnu nadoknadu volumena, čak i do 200 ml/kg unutar 24 časa zbog izraženo povećane propustljivosti kapilarne mreže i gubitka tečnosti u ekstravaskularni prostor („kapilarno curenje“; engl. capillary leak). Takođe, kod bolesnika bez odgovora na inicijalnu nadoknadu volumena neophodna je primena

inotropnih lekova (dopamin, dobutamin). Ako hipotenzija perzistira sa znacima smanjene perfuzije, primenjuju se adrenalin ili noradrenalin. Ako znaci smanjene perfuzije perzistiraju i po uspostavljanju normalnog krvnog pritiska i CVP, neophodno je ehokardiografsko ispitivanje funkcije miokarda (merenje end-dijastolnog volumena) zbog mogućnosti da se radi o srčanoj insuficijenciji ili o perfernoj vazokonstrukciji.

Terapija septičkog šoka obuhvata i lečenje diseminovane vaskularne koagulacije nadoknadom trombocita, sveže smrznute plazme i krioprecipitata, kao i antitrombina III. Od značaja je i prepoznavanje znakova povišenog intrakranijumskog pritiska i lečenje edema mozga. Lečenje hipertermije ($> 40^{\circ}\text{C}$) obuhvata fizičke postupke u smanjenju temperature, davanje antipiretika i retko kombinaciju lekova kao što je „litički koktel“. Apsolutno je u dečijem uzrastu kontraindikovana primena kombinovanih lekova koji sadrže metamizol, nesteroidni anti-inflamacijski lek koji može dovesti do razvoja leukopenije (učestalost 0,3-0,8%) i retko, ireverzibilne agranulocitoze, a kod bolesnika u šoku može pogoršati hipotenziju.

Antimikrobna terapija u početku lečenja se sprovodi empirijski (npr. kombinacija cefalosporina i aminoglikozida; glikopeptid i aminoglikozidi) u odnosu na uzrast bolesnika, klinički nalaz, poznatu osetljivost pretpostavljenog uzročnika i podatak da li je infekcija nastala u bolničkim uslovima ili spoljnoj sredini. Inicijalna terapija može biti značajno različita od uobičajene empirijske terapije, ako je se radi o infekciji uzrokovanoj bolničkim sojevima bakterija ili kod imunokompromitovanih, hemato-onkoloških bolesnika.

I pored značajnog napretka intenzivne nege i terapije, novih efikasnih antimikrobnih lekova, uvođenja imunomodulatorne terapije (blokada citokina) i primene antifibrinolitika smrtnost kod sepse sa zatajenjem jednog organa i dalje je oko 10%.

Infekcija urinarnog trakta

Infekcija urinarnog trakta (IUT) označava, u najširem značenju, heterogenu grupu stanja kojima je zajednička karakteristika signifikantna bakteriurija, tj. nalaz određenog broja uropatogenih bakterija u urinu dobijenom iz mokraćne bešike. U užem smislu, termin IUT koristi se kada dete sa signifikantnom bakteriurijom ima tegobe i inflamacionu reakciju izraženu piurijom. Asimptomatska bakteriurija označava nalaz signifikantne bakteriurije u najmanje dva uzorka urina kod deteta bez simptoma IUT i ne smatra se infekcijom u užem smislu reči. To je benigni nalaz koji ne zahteva lečenje.

IUT su druge po učestalosti bakterijske infekcije kod dece. Do sedme godine života od IUT oboli oko 8% devojčica i oko 2% dečaka a kod polovine obolelih IUT se ispoljava kliničkom slikom pijelonefritisa, tj. afekcijom parenhima bubrega. Do 11. godine života IUT ima najmanje 3% devojčica i 1% dečaka a obolevanje je najčešće u prve dve godine života i to po tipu pijelonefritisa. U prvih šest meseci po rođenju češće obolevaju muška deca a potom se učešće devojčica progresivno povećava. Oko 30% ženske i 15% muške dece ima recidive tokom godine dana posle prve dokazane IUT.

Vezikoureterni refluks (VUR) ima oko trećina ženske i četvrtina muške dece uzrasta do dve godine a opstrukcione anomalije urotrakta se nalaze kod 5-10% muške i 1-2% ženske dece s dokazanom IUT.

IUT su izazvane, po pravilu, jednom vrstom bakterija. Najčešći uzročnici su gram-negativne enteralne bakterije: e. coli, klebsiella-enterobacter, proteus a od gram-pozitivnih enterokok i koagulaza-negativni stafilokok kod adolescentkinja. Primarni uropatogeni su visoko virulentne bakterije koje invadiraju normalni urinarni trakt: e. coli (najčešći uzročnik IUT, u oko 80% obolelih), klebsiella i saprofitni stafilokok. Sekundarni uropatogeni vrše invaziju funkciono ili anatomski izmenjenog urinarnog trakta: proteus, pseudomonas, enterococcus, haemophilus.

IUT nastaje ili zbog narušenih odbrambenih mehanizama domaćina ili zbog prodora virulentnih bakterijskih sojeva. Mehanizmi odbrane domaćina su periuretralna flora kolonizovana bakterijama koje sprečavaju prodor uropatogena, redovno i potpuno pražnjenje mokraćne bešike, baktericidna aktivnost epitela urinarnog trakta i antitela u serumu. Uz učešće različitih faktora virulencije (O- i K-antigen, P-fimbrije, adhezini i dr.), bakterije ascendentnim putem dospevaju u urinarni trakt i izazivaju inflamacionu reakciju domaćina. Inflamacija u parenhimu bubrega može da se sanira restitucijom *ad integrum* ili stvaranjem ožiljka.

Simptomi IUT zavise od uzrasta deteta i lokalizacije infekcije. U novorođenčadi su simptomi nespecifični i ne ukazuju na lokalizaciju nego su u pitanju znaci bakterijemije, pošto se IUT često njome komplikuje: varijacije temperature, marmorizovana koža, distenzija trbuha, odbijanje obroka, povraćanje, letargija, iritabilnost, čak konvulzije. Odojčad i deca do tri godine često imaju samo visoku temperaturu i druge nespecifične znake infekcije – digestivne simptome, nenapredovanje, bledilo, anoreksiju, a ponekad postoji plač pri mokrenju i promenjen miris urina. Starija deca imaju klasične simptome IUT: pijelonefritis se ispoljava febrilnošću ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), groznicom, malaksalošću, anoreksijom, povraćanjem, bledilom, lumbalnim bolom i bolnom osetljivošću kostovertebralnog ugla pri perkusiji; kod cistitisa nema febrilnosti ili je manja od 38°C a postoji polakiurija, dizurija, suprapubisni bol i osetljivost u predelu bešike.

Dijagnoza IUT postavlja se na osnovu anamneze, pregleda pacijenta i rutinskog i bakteriološkog pregleda urina. Nalazi koji pri rutinskom pregledu urina upućuju na dijagnozu IUT jesu pozitivan nitritni test (specifičnost 98%, senzitivnost 53%), leukocitna esteraza i piurija (> 10 leukocita na vidnom polju), kao i nalaz bakterija na preparatu obojenom po Gramu. Kod febrilne dece treba odrediti sedimentaciju, CRP, broj leukocita i leukocitnu formulu. Dijagnoza se potvrđuje izolacijom uzročnika (urinokulturom). Uzorak urina za urinokulturu uzima se po pravilu tehnikom srednjeg mlaza, posle higijenskog pranja genitalija toplom vodom i sapunom, bez korišćenja dezinfekcionog sredstva. Uzorak se uzima u sterilnu bočicu ili se direktno zasejava na podlogu («dipslide»). U prvom slučaju se dostavlja odmah u laboratoriju ili se preko noći može čuvati u frižideru na $+4^{\circ}\text{C}$. Uzimanjem uzorka u sterilnu kesicu aplikovanu u perigenitalni predeo IUT se može isključiti (ako je kultura sterilna) a pozitivna kultura je često rezultat kontaminacije te je stoga ovaj način uzorkovanja nepouzdan. U bolničkim uslovima urin može da se uzme direktno iz bešike, kateterizacijom ili suprapubisnom aspiracijom pomoću igle i brizgalice. Signifikantna bakteriurija prilikom uzimanja srednjeg mlaza je nalaz jedne bakterijske vrste u broju od $\geq 100000/\text{mL}$ urina. Odgovarajući brojevi kod kateterizacije i aspiracije su $> 1000/\text{ml}$ i $> 0/\text{mL}$ (svaki porast).

Dijagnoza akutnog pijelonefritisa se postavlja kod deteta s dokazanom IUT koje je febrilno ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), ima bolnu osetljivost u kostovertebralnom uglu i pozitivne reaktante akutne faze – SE, CRP, leukocitozu s neutrofilijom.

Lečenje IUT, naročito ako je praćena febrilnošću, treba početi što pre, najdalje do 48h po početku bolesti. Hospitalno lečenje je indikovano kod novorođenčadi, febrilne odojčadi i male

dece, febrilne dece starije od 3 godine koja ispoljavaju težu kliničku sliku, kod dece s poznatim rizikom za komplikovan tok (anomalije urotrakta) i ako je saradnja s roditeljima u lečenju slaba.

Terapiju treba započeti odmah po uzimanju uzorka urina za bakteriološki pregled, ne čekajući njegov rezultat. Za parenteralnu terapiju pijelonefritisa se koriste ili aminoglikozidi u jednoj dnevnoj dozi ili cefalosporini druge ili treće generacije. Terapija per os se provodi cefalosporinima prve, druge ili treće generacije. Aminopenicilini i kotrimoksazol se ne preporučuju pre dobijanja antibiograma zbog visokog procenta rezistentnih sojeva uropatogena. Posle 3-5 dana parenteralne, terapija se može nastaviti oralnom primenom leka, prema antibiogramu, u ukupnom trajanju 7-14 dana. Kada je terapijski odgovor povoljan febrilnost i tegobe nestaju posle 48-72 h i tada uzeta urinokultura ostaće sterilna. Cistitis se leči peroralnom primenom cefalosporina ili uroantiseptika (nitrofurantonina, nalidiksinske ili pipemidinske kiseline) ili kotrimoksazola i to 5-7 dana kod dece uzrasta do 5 godina a 2-4 dana kod starije dece. Nespecificovana IUT, tj. ona koju nije moguće klasifikovati prema lokalizaciji, leči se kao akutni pijelonefritis.

Kod dece s prvom dokazanom IUT potrebno je učiniti i odgovarajuća ispitivanja bubrega i urotrakta (pregled pomoću ultrazvuka, radiografska i radioizotska) radi identifikovanja pacijenata s rizikom za recidive ili trajno oštećenje parenhima bubrega.