

SEPSA PRI ODRASLEM BOLNIKU

Ana Špec-Marn

Uvod

Sepso prepoznamo, kot sistemski vnetni odgovor organizma na okužbo. Število septičnih bolnikov se v zadnjem času povečuje, razmerje med po Gramu pozitivnimi in po Gramu negativnimi povzročitelji ostaja skorajda nespremenjeno, naraščajo stroški zdravljenja in kljub vsem naporom pri preprečevanju sepse in zdravljenju teh bolnikov, predstavlja sepsa v enotah intenzivnega zdravljenja enega najpogostejših vzrokov smrti.

V določenih stanjih (npr: šok, operacije) se mehanizmi naravne odpornosti lahko porušijo. K temu mnogokrat pripomoremo tudi sami z nekontrolirano uporabo široko-spektralnih antibiotikov in različnimi invazivnimi posegi. Ne nazadnje se ljudje močno razlikujejo med seboj glede na sprejemljivost za različne povzročitelje okužb (npr: cirotiki, sladkorni bolniki).

Patogeneza sepse

Pri bolniku na oddelku za intenzivno zdravljenje pomembno vlogo v vzdrževanju homeostaze mehanizmov naravne odpornosti pred mikrobi igraata neokrnjena črevesna in jetrna funkcija.

Najpogosteje se črevesna sluznica okvari zaradi šoka in sicer zaradi zmanjšane dobave kisika črevesni sluznici, povečanih potreb po kisiku in neenakomerne porazdelitve kisika v črevesnih resicah (specifičnost krvnega obtoka v črevesni resici). Do okvare črevesne sluznice pride tudi med samo reperfuzijo zaradi sproščanja prostih kisikovih radikalov. Le – ti okvarjajo zlasti površinski sloj črevesne sluznice. Posledica okvare črevesne sluznice je prekinjena naravna obrambna linija med črevesno votlino in notranjostjo organizma, kar omogoči translokacijo bakterij in endotoksinov v mezen-terijalne bezgavke in portalni krvni obtok.

Jetra sodelujejo v vzdrževanju homeostaze mehanizmov naravne odpornosti pred mikrobi s kontrolo endotoksemije in bakteriemije, z reguliranjem tvorbe medijatorjev iz fagocitov, inaktivacijo medijatorjev in sintezo proteinov akutne faze. Če je funkcija jeter okrnjena, preidejo bakterije in endotoksini v sistemski krvni obtok, kjer sprožijo vrsto dogajanj, ki vodijo v sepsu.

Osnovna dogajanja, ki vodijo do sepse, so interakcije med elementi gostiteljevega imunskega sistema in makromolekularnimi sestavinami mikrobov. Prvi se aktivira sistem nespecifične obrambe-komplementni sistem, in sicer preko alternativne poti (endotoksin). Komplementni sistem sam ali pa sestavine celične stene mikrobov aktivirajo še druge kaskadne sisteme, kot so koagulacijski-fibrinolitični in kininsko-kalikreinski sistem. Ob tem se sproščajo lizosomalni encimi, vazoaktivni peptidi in prostaglandini. Pride do vazodilatacije, povečane prepustnosti kapilar in tvorbe strdkov. Komponente komplementa C_{3a} in C_{5a} delujejo tudi kemotaktično na polimorfonuklearne levkocite (PMN) in monocite, aktivirajo dejavnik sproščanja trombocitov (TRF), ki deluje kemotaktično na makrofage, fibroblaste, endotelijske celice. Mononuklearni fagociti po stiku s takimi mikrobialnimi molekulami sproščajo tako imenovane citokine, med njimi interleukin-1 (IL-1) in tumor nekrozni faktor - α (TNF- α).

Če je lokalno vnetje zelo močno se prično citokini - majhne, hormonom podobne peptidne molekule s številnimi biološkimi učinki in drugi vnetni medijatorji sproščati v sistemski krvni obtok. S svojimi učinki posredujejo med celicami imunskega sistema in metabolizmom. Stimulirajo kompleksne in koordinirane imunske in metabolne

odgovore, usmerjene v uničenje mikrobov, obnovo poškodovanih tkiv in obnovo funkcije prizadetih organov. Citokine izločajo številne celice, kot so makrofagi, limfociti T in B, mastociti, fibroblasti in endotelijske celice.

K citokinom prištevamo: tumor nekrozni dejavnik (TNF), interleukine (IL), interferon, kolonije stimulirajoči dejavnik ter dejavnike transformiranja rasti (TGF). Poznamo provnetne citokine, ki so ključni medijatorji vnetja (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) in protivnetne citokine (IL-4, IL-10, IL-13).

Ti cirkulirajoči citokini reagirajo s specifičnimi receptorji na ciljnih organih in povzročajo sistemske učinke. Najpomembnejši učinki so: povišana telesna temperatura, levkocitoza, aktivacija imunskega in koagulacijskega sistema, povišana sedimentacija, znižanje koncentracije cinka (Zn) in železa (Fe). Razen tega citokini stimulirajo sintezo proteinov akutne faze v jetrih in ščitijo organizem pred mikrobi in okvaro tkiv. IL-1 je skupaj s TNF glavni dejavnik, odgovoren za sistemske učinke vnetja. Oba sta močna pirogena in lahko povzročata hipotenzijo. Stimulirata svojo lastno produkcijo kot tudi IL-6, ki je najmočnejši aktivator sinteze proteinov akutne faze v jetrih. Vplivata tudi na nastajanje oksidantnih molekul, ki še okrepijo nastajanje citokinov. Po začetnem dražljaju se tako sproži kaskada provnetnih citokinov.

Skupaj s kateholamini, glukokortikoidi, citokini pospešujejo glikogenolizo in glukoneogenezo. IL-1 in TNF stimulirata katabolizem skeletnih mišic in beljakovin, povečata sintezo glutamina in izplavljanje glutamina in drugih aminokislin iz tkiv. Ta povečana dobava aminokislin iz perifernih tkiv je izjemnega pomena za sintezo proteinov akutne faze, sintezo imunoglobulinov in glutatona v jetrih, za prehrano celic imunskega sistema ter glukoneogenezo. TNF in IL-1 lahko povzročata tudi resorbcijo kosti, inhibirata proteoglikansko sintezo v hrustancu, povzročata lipolizo, sproščanje levkocitov iz kostne sredice in aktivacijo levkocitov. Med vnetjem sta skupaj z glukokortikoidi navzoča pri spremembah v tkivni koncentraciji Zn. Zniža se koncentracija Zn v plazmi, mišicah, koži, zviša pa se tam, kjer je povečana celična aktivnost (jetra, ledvice, kostni mozeg in timus). Zn je namreč nujen za normalne fiziološke funkcije imunskega sistema.

Poleg ostalih učinkov citokini neposredno aktivirajo hipotalamo-hipofizno os in sekrecijo kortikotropin-releasing hormona. Stimulirajo tudi sekrecijo ACTH in pospešijo sintezo glukokortikoidov.

Glukokortikoidi delujejo zaviralno na akutno vnetje, povzročajo zmanjšano nastajanje IL-1 in TNF in drugih provnetnih citokinov. Glukokortikoidi, za katere je ponovno oživelno zanimanje, naj bi delovali zaviralno na nastajanje provnetnih citokinov tako, da povzročajo nastanek $\text{I}\kappa\text{B} - \alpha$, ki je inhibitor jedrnega dejavnika (nuclear factor) - $\text{NF}\kappa\text{B}$, ki je nujen za nastajanje provnetnih citokinov. Poleg tega naj bi zmanjšali nastajanje ciklooksigenaze (type-2 cyclooxygenase, COX-2), povečali dovzetnost za adrenergike in bili vključeni v "zdravljenju relativne insuficience" nadledvične žleze.

Bioaktivni lipidi, ki nastajajo v procesu vnetja z aktivacijo fosfolipaze A_2 (nahaja se v makrofagih, nevtrofilcih, tkivnih bazofilcih, endotelijskih celicah in trombocitih), in katalizira sproščanje arahidonske kisline iz membranskih fosfolipidov, imajo tudi pomembne učinke v vnetnem procesu.

Iz arahidonske kisline v nadaljni presnovi po ciklooksigenazni poti nastajajo prostaglandini, prostaciklin in tromboksan; po lipooksigenazni poti pa levkotrieni. Prostaglandini imajo značilno provnetno delovanje z vazodilatacijo, povečano prepustnostjo kapilar in bolečino. Podobno delujejo tudi levkotrieni, ki povečujejo prepustnost ožilja in so močni kemotaktični dejavniki, delujejo bronhokonstriktorno in vazokonstriktorno.

Z degranulacijo PMN in pa v metabolizmu eikozanoidov (metaboliti arahidonske kisline) nastajajo kisikovi prosti radikali (reactive oxygen species, ROS), ki okvarjajo celične membrane.

Pospešeno je tudi nastajanje dušikovega oksida (NO) s stimulacijo inducibilne NO sintaze. NO ima varovalno, pa tudi škodljivo delovanje. Naj bi imel pomembno vlogo

v nastanku hipotenzije in depresiji miokarda pri septičnih bolnikih. V kombinaciji s superoksidom tvori peroxinitrite, ki so zelo toksični.

Čeprav je povsem jasno, da imajo citokini izjemno pomembno vlogo v normalnem odgovoru organizma na okužbo, pa je jasno tudi to, da imajo osrednjo vlogo v patogenezi sistemskega vnetnega odgovora, sepse in septičnega šoka. Najpomembnejši učinek, ki ga imajo ti medijatorji v patogenezi šoka so učinki, ki vodijo k zmanjšanju cirkulirajočega volumna in vazodilataciji. TNF- α na primer neposredno in posredno povzroča poškodbo endotela kapilar. Ta poškodba ima za posledico izgubo znotraj žilne tekočine v zunajcelični prostor. TNF- α prav tako modificira funkcijo celičnih membran v skeletnih mišicah tako, da se tekočina posledično sekvestrira v celicah.

Sistemeski odgovor je v osnovi koristen, če pa traja dalj časa in je preveč intenziven, pa lahko postane nevaren in lahko celo ogroža življenje bolnika. Vodi namreč do okvar posameznih organov, med katerimi so najpogosteje prizadeta pljuča (akutni respiratorni distress sindrom - ARDS), lahko pa vodi tudi do odpovedi več organov (angl. multiple organ failure - MOF).

Patofiziologija sepse

V vnetnem odgovoru na vdor tujih antigenov, mikrobov ali njihovih produktov v kri, se v organizmu sproži kaskada dogajanj vključno s sproščanjem citokinov iz makrofagov, kar ima za posledico sistemske vnetje. Začetni pojavi v mikrocirkulaciji so si podobni ne glede na vrsto stresorja, ki je sprožila vnetje. Znano je, da se v sepsi poveča mikrovaskularna permeabilnost na nivoju postkapilarnih venul, spremeni se perfuzija in reološke lastnosti krvi. Klinični pomen teh sprememb je zaradi tega ker le-te vplivajo na tekočinsko bilanco in hemodinamiko.

V zgodnji, tako imenovani hiperdinamični fazi prevladujejo hemodinamske posledice zmanjšane cirkulirajočega volumna in vazodilatacije. Zaradi vazodilatacije arterij se zmanjša periferni žilni upor (PŽU). Če se periferna rezistenca zelo zmanjša se zniža tudi sistemeski krvni tlak (SKT) razen, če se ne poveča srčni minutni volumen (MVS). Tako se na račun povečanega MVS vzdržuje normalen SKT. Za bolnike v hiperdinamični fazi je značilno, da imajo povečan MVS, normalen SKT, zmanjšan PŽU. MVS se v tej fazi dobro vzdržuje saj se zaradi zmanjšanja PŽU poveča venski dotok in to navkljub znižanju tlaka v sistemeskih kapacitancnih žilah zaradi sistemske vazodilatacije in izgube plazemskega volumna (povečana prepustnost žilja). Če se pojavi hipotenzija v tej zgodnji fazi bomo uspešni že z nadomeščanjem manjkajočega volumna. Če tako nadomeščanje ne popravi hipotenzije je vzrok za hipotenzijo lahko prekomerna vazodilatacija ali prizadeto srce, ki ne more več ustrezno povečati MVS glede na zmanjšan PŽU. V kasni fazi sepse pa običajno prevladuje depresija miokarda, kar ima za posledico zmanjšanje MVS na normalne ali subnormalne vrednosti. Hipotenzija, ki ob tem nastopi je izrazita in praktično neobvladljiva, prisotni so znaki sistemske hipoperfuzije organov kar vodi v napredujoče anoksično – ishemične okare tkiv in v končni fazi smrt. Z radionuklidno angiografijo so dokazali, da imajo septični bolniki ob sicer dilatiranjem levem in desnem prekatu, zmanjšano izstisno frakcijo levega in desnega prekata. Pri bolniku s septičnim šokom bomo z hitro infuzijo povečali end-diastolni volumen ne pa tudi end-diastolne polnitvene tlake, kar kaže na povečano komplijanso prekatov. Sicer je komplijansa prekatov pri preživelih pomembno večja, kot pri umrlih. Septični šok, ki vodi v smrt, ima nekaj hemodinamskih značilnosti in sicer znatno zmanjšanje utripnega dela levega prekata in povečan pljučni zagozditveni tlak. Zmanjšanje MVS korelira z umrljivostjo. Smrt nastopi večinoma zaradi MOF-a, ali na kateholamine refrakterne hipotenzije.

Okvara srca je reverzibilna pri preživelih. Vzrok za to okvaro naj dokazano ne bi bila globalna ishemija srca zaradi neustreznega koronarnega pretoka, temveč prisotna cirkulirajoča substanca, ki depresorno deluje na srce in, ki pomembno vpliva na jakost in hitrost skrčenja srčnih mišičnih celic. Eksperimentalno so ugotovili, da se

izstisna frakcija zmanjšuje prva dva dni in se pri preživelih septičnih psih normalizira po 10 dneh. Možne razlage za srčno okvaro pri bolnikih s septičnim šokom so še: neposredni negativno inotropni učinek vnetnih medijatorjev, nastanek inhibitornega proteina – G, downregulacija β -adrenergičnih receptorjev, kar ima za posledico refraktornost srčne mišice na kateholamine in povečano nastajanje inducibilne NO – sintaze.

V zadnjem času poročajo o patološko visokih vrednostih srčnega troponina (cTnI) pri bolnikih s sepsa ali septičnim šokom, kar sicer ni še povsem pojasnjeno, čeprav visoke vrednosti cTnI pravzaprav pomenijo ireverzibilno okvaro srčnih celic.

Celo, če imamo klinično sprejemljive vrednosti SKT in MVS so lahko prisotni znaki nenormalne redistribucije sistemskega krvnega obtoka in neustreznega porabljanja kisika. Za septične bolnike je značilno, da so kljub povečani presnovi in povečanim potrebam po kisiku nezmožni povečati ekstrakcije kisika (O_2ER). Ta nezmožnost porabljanja kisika naj bi nastala zaradi vzpostavitve arterijske – venskih obvodov, mikroembolizacij, povečane difuzijske razdalje med kapilarami in celicami (edem in zmanjšana gostota kapilar) in možne toksične okvare oksidativne fosforilacije. Zaradi naštetega se oksigenirana kri preusmeri v tkiva, ki ne potrebujejo tak pretok za svoje metabolne potrebe (nonnutrient blood flow), tkiva z okvarjeno mikrocirkulacijo pa ne dobijo dovolj oksigenirane krvi za svoj aerobni metabolizem. Klinično se takšno stanje manifestira, kot hiperdinamična cirkulacija z visokim MVS. Transport kisika (DO_2) je supranormalen, v mešani venski krvi je vrednost S_vO_2 visoka, kar kaže na nizko O_2ER . V tem stanju je poraba kisika (VO_2) direktno odvisna od DO_2 in sicer v območju normalnega in povišanega DO_2 . V sepsi ni bifazične povezave VO_2 in DO_2 , ki je značilna za fiziološke razmere, za sepsa je značilna patološka odvisnost VO_2/DO_2 . Klinično imamo znake hipoperfuzije nekaterih organskih sistemov in pa sistemsko laktično acidozo.

Je pa pri nekaterih septičnih bolnikih lahko prisotna povečana koncentracija laktata v krvi in sicer ob visoki vrednosti piruvata in normalnem razmerju laktat: piruvat, kar v bistvu ni značilnost anaerobnega metabolizma. Ta pojav brez acidemije je pogostejši pri kronični sepsi. Nizka O_2ER je v tem primeru lahko posledica visokega MVS, kopičenje laktata pa posledica direktnega metabolnega učinka, ki ni odvisen od DO_2 .

Definicije, diagnoza in etiologija

Bolnik mora imeti izpolnjena 2 ali več od naslednjih pogojev, da lahko potrdimo, da ima sepsa: temperaturo več kot $38^{\circ}C$ ali manj kot $36^{\circ}C$, frekvenca srčnega utripa mora biti nad 90 v minuti, frekvenca dihanja mora biti več kot 20 v minuti ali delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi ($paCO_2$) $< 4,27$ kPa (32 mmHg), levkociti morajo biti nad $12000/l$ ali manj kot $4000/l$, oziroma mora biti prisotnih $> 10\%$ nezrelih oblik v diferencialni krvni sliki in znano mora biti mesto okužbe.

Velikokrat se zgodi, da nam rezultati mikrobioloških testiranj niso takoj na voljo, v takih primerih si pomagamo z natančno anamnezo, fizikalnim pregledom bolnika in usmerjenimi preiskavami.

Huda sepsa je definirana kot sepsa z znaki motenega delovanja organov, hipoperfuzije in hipotenzije.

Septični šok je definiran, kot huda sepsa in hipotenzija (vrednost sistolnega tlaka < 90 mmHg ali znižanje tlaka za > 40 mmHg) kljub ustreznemu volumskemu nadomeščanju in ostalim terapevtskim ukrepom. Prisotni so znaki hipoperfuzije organov in motenega delovanja organov.

V klinični praksi bomo na možnost sepse pomislili kadar je npr. bolnik s pljučnico, znaki akutnega pielonefritisa, ali akutnega abdominalna podhlajen ali ima vročino, je nemiren in zmeden, hiperventilira, koža mu je vroča in rdeča, ima širok pulzni tlak. Odsotnost enega ali več teh znakov oteži diagnozo (zlasti je potrebno paziti pri starih ljudeh, pri

bolnikih na imunosupresivni terapiji, dehidriranih, pri bolnikih s poprejšnjo srčno okvaro). Pri diagnozi sepse nam pomagajo tudi osnovne in nekatere specifične laboratorijske preiskave (levkociti, diferencialna krvna slika, C-reaktivni protein - CRP, prokalcitonin -PCT, protein C, proinflammatory citokini -IL-6, IL-8, plinska analiza krvi, laktat v krvi). Po potrebi se odločimo še za ciljne laboratorijske preiskave odvisno od prizadetosti posameznih organov. Pri vseh teh bolnikih obvezno vzamemo tudi ustrezne kužnine.

Pomembno mesto v diagnozi in zdravljenju sepse ima arterijski pljučni kateter ter meritve in izračuni, ki jih dobimo s pomočjo tega katetra. Hemodinamske spremenljivke, ki jih dobimo s pomočjo PAK-a in nas opozorijo, da ima bolnik morda sepso so povečan MVS, nizek PŽU in normalen ali zmanjšan SKT. VO_2 je najpogosteje zmanjšana, DO_2 je povečan, O_2 ER je zmanjšana in SvO_2 značilno povečana.

PAK nemorej pomaga pri diagnozi in oceni stanja bolnika, pomaga nam pa tudi pri zdravljenju takega bolnika, saj lahko nadzorovano vodimo tekočinsko terapijo (optimalni polnitveni tlaki za desno (CVP) in levo srce (PZT) in obenem lahko na podlagi meritev (PZT in SKT) in izračunov (srčni indeks-CI, indeks utripnega dela levega prekata - LVSWI, PŽU) pravočasno v terapijo uvedemo še inotrope ali vazopresorje.

Pazljiva anamneza ali heteroanamneza ter fizikalni pregled nam skupaj z nekaterimi laboratorijskimi preiskavami pokaže smer možnega vzroka okužbe. Iz praktičnih razlogov vedno preverjamo možnost: okužbe centralnega živčnega sistema, okužbe prsnih organov, intrabdominalne sepse ali urosepse, okužbe kože, ran in mehkih tkiv, kateter sepse in primarne bakteremije.

Zdravljenje

Takoj, ko smo pri bolniku posumili na sepso moramo še na oddelku pričeti z merjenjem krvnega tlaka, srčne frekvence, telesne temperature, frekvence dihanja in urne diureze. Ves čas ocenjujemo stanje zavesti in prekrvavitev kože. Vzamemo ustrezne kužnine in laboratorijske preiskave. Bolniku damo kisik na masko, pričnemo z intravenozno tekočinsko terapijo ter ga premestimo na oddelek intenzivnega zdravljenja.

Metabolizem in potrebe po kisiku so običajno povečane pri septičnih bolnikih. Kljub hiperdinamični cirkulaciji s kompenzatorno povečanim MVS in normalnim ali znižanim SKT pa je transport kisika za siceršnje potrebe nezadosten, kar vodi v tkivno hipoksijo, anaerobni metabolizem, metabolno acidozo ter v končni fazi do MOF-a. Te patofiziološke spremembe so tudi osnova sodobnemu pristopu intenzivnega zdravljenja bolnikov s sepso. Povdarek je na izboljšanju porabe kisika v perifernih tkivih, kar pomeni da je potrebno omogočiti dober perfuzijski tlak vitalnih organov.

Da lahko vodimo zdravljenje takšnih bolnikov je potreben invazivni nadzor s pomočjo arterijskega katetra, pljučnega arterijskega katetra, tonometrije in urinskega katetra. Bolnikom naredimo RTG pljuč in srca ter jih monitoriramo na EKG monitorju, ter spremljamo SaO_2 .

Ker septični šok najbolj ogroža življenje bolnikov moramo čimprej pričeti z ustreznim zdravljenjem. Različne ukrepe zdravljenja delimo v specifične in podporne ukrepe.

Med specifične ukrepe zdravljenja sepse štejemo na prvem mestu antibiotike, ki jih običajno najprej damo empirično, kar pomeni da damo takšno kombinacijo antibiotikov, ki bo verjetno najustreznejša za mikroorganizem, za katerega sumimo, da je verjetni povzročitelj okužbe, ki je privedla do sepse. K specifičnim ukrepom zdravljenja sepse sodijo tudi vsi operativni posegi, ki so potrebni, da odstranimo izvor okužbe (npr.: absces).

Med podpornimi ukrepi je na prvem mestu terapija z intravenskimi tekočinami (še vedno ni razrešen problem kristaloidov/koloidov, vsekakor je cilj tekočinske terapije ne samo ekspanzija volumna plazme temveč tudi vzdrževanje in povečanje koloidno

ozmotskega tlaka), mehanska ventilacija, razna zdravila (vazoaktivne učinkovine, inotropi, zdravila, ki omejujejo ali modulirajo učinke nekaterih vnetnih medijatorjev – nekatera se še preiskušajo). Na podlagi eksperimentalnih študij poročajo, da naj bi kateholamini delovali inhibitorno na TNF- α in spodbujevalno na IL-6 in IL-10, kar bi dalo misliti, da lahko z intra- in postoperativno infuzijo kateholaminov vplivamo na citokinski odgovor kirurških bolnikov.

Poleg omenjenih podpornih ukrepov namenjenih za čimprejšnjo stabilizacijo kardio-cirkulacijske in respiracijske funkcije so pomembni v zdravljenju sepse še: kontrola telesne temperature, urejanje elektrolitov, krvnega sladkorja, koagulacijskih motenj.

Poročajo, da dajanje aktiviranega proteina C (APC) prepreči aktivacijo koagulacije pri pavijanih, ki so jim povzročili sepso z infuzijo bakterij *E. coli*. Poročajo pa tudi že o uspešnem zdravljenju bolnikov z meningokokno sepso, ki so jim dajali APC.

Pomemben je tudi pravočasen začetek in izvajanje nadomestnega zdravljenja akutne ledvične odpovedi ter zdravljenje anemije.

V multicentrični randomizirani in kontrolirani klinični študiji so dokazali, da je bilo preživetje tistih bolnikov, ki so jim vzdrževali koncentracijo hemoglobina med 70 in 90 g/l višje, kot preživetje skupine bolnikov, ki so jim vzdrževali koncentracijo hemoglobina med 100 in 120 g/l. Pri odločanju za transfuzijo moramo upoštevati vpliv na transport kisika in vnetni odgovor organizma, viskoznost krvi, prisotnost srčnega obolenja, način nastanka anemije, ali je ta akutna ali kronična in pa voljo bolnika, kar v bistvu pomeni dobro klinično presojo lečečega zdravnika in je ne more nadomestiti enkratno določena vrednost hemoglobina. Za srčne bolnike se priporoča vzdrževanje koncentracije hemoglobina med 10 – 12 g/l.

Poseben pomen ima pravilno prehranjevanje teh bolnikov. Številni sekundarni medijatorji, ki se sproščajo med poškodbo, vplivajo na metabolne vidike vnetja. S tega stališča se zdi razumno, da lahko s prehrano (lipidi, antioksidanti, aminokisliline) vplivamo na nastajanje proteinov in peptidov, pomembnih za vnetje. Te substance imenujejo imunostance. V literaturi so opisane in znane številne teorije o njihovih učinkih v smislu preprečevanja zgodnjih in poznih zapletov kot posledice odgovora organizma na stres. Med najpomembnejše imunostance štejemo: glutamin, arginin, ω -3-maščobne kisline, nukleotide ter številne antioksidante, kot so vitamin E, C, β -karoteni, vitamin B6, n-acetilcistein, selen (Se) .

Prihodnost zdravljenja bolnikov s sepso vidijo raziskovalci v moduliranju sistemskega vnetnega odgovora organizma, ki bo ohranil koristne učinke obrambnega (medijatorskega) odgovora in zavrl škodljive.

Literatura

1. Arnold J, Little RA. Stress and metabolic response to trauma in critical illness. *Current Anaesth Crit Care* 1991; 2:139-48.
2. Edwards JD. Hemodynamic monitoring in trauma. In: Dhainaut JF, Payen D (eds). *Strategy in bedside hemodynamic monitoring. Update in intensive care and emergency medicine*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer - Verlag; 1991: 197-209.
3. Marshall JC. Infection and the host septic response: implications for clinical trials of mediator antagonism. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer - Verlag; 1994: 3-13.
4. Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. *Nutrition* 1998; 14:634-640.
5. Jolliet P, Slosman DO, Polla BS. Heat shock proteins in critical illness: markers of cellular stress or more. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer - Verlag; 1994:24-34.
6. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340: 409-417
7. Reinhardt K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: novel and conventional parameters. *Advances in sepsis* 2001; 1: 42-51.
8. Muzlovič I. Pristop k bolniku s sepsom. In: Kremžar B. (ed) *šola intenzivne medicine*. Ljubljana: SZIM, 1999: 89-100.
9. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 2001;27:959-961.
10. Christman JW, Blackwell TS, Clark MP. Activation of nuclear κ B in sepsis and ARDS. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1997; 31-41.
11. Bengmark S. Eco immunonutrition: a challenge for the third millennium. *Nutrition* 1998; 14:563-572.
12. Surgenor SD, Hampers MJ, Corwin HL. Optimizing red blood cell transfusion practice. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2001; 309-318.
13. Singh S, Wilove CP, Evans TW. Microvascular permeability in experimental sepsis: mechanisms, modulation and management. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2000; 80-92.
14. Uusaro A, Russell JA. Could anti-inflammatory actions of catecholamines explain the possible beneficial effects of supranormal oxygen delivery in critically ill surgical patients? *Intensive Care Med* 2000, 26:299-304.
15. Vincent JL, De Backer D. Pathophysiology of septic shock. *Advances in sepsis* 2001;1:87-92.
16. Carlet J. Steroid therapy during septic shock: a second birth. *Advances in sepsis* 2001;1:93-96.