

ბიძინა კანაშვილი

პოლიტრაკმით ინდუცირებული სეფსისისა
და სექტიკური შოკის აღრეული
დიაგნოსტიკა და მართვა

ნიუ ვიუენ უნივერსიტეტის გამომცემლობა
თბილისი
2021

ბიძინა კანაშვილი

პოლიტრამით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის
ადრეული დიაგნოსტიკა და მართვა

ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტის გამომცემლობა

ნაშრომი შესრულებულია: ნიუ ვიჟენ ჰოსპიტალში, ალექსანდრე
ალადაშვილის სახელობის კლინიკაში, ჰონგ-კონგის დედოფალ
მერის სახელობის საუნივერსიტეტო კლინიკაში
ნაშრომის მასალები მოხსენებული და მხარდაჭერილია ექიმთა
ასოციაცია „სეფსისის“ მიერ

მედიცინის სადოქტორო პროგრამა

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

ლევან რატიანი, მედიცინის აკადემიური დოქტორი, პროფესორი
ხათუნა საგანელიძე, მედიცინის აკადემიური დოქტორი,
პროფესორი

სარჩევი

თავი I. ნაშრომის აქტუალურობა და მიზნები	4
თავი II. ლიტერატურის მიმოხილვა	13
თავი III. კვლევის მასალა და მეთოდები	63
თავი IV. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსის და სეპტიკური შოკის ანტიბაქტერიული მკურნალობის თანამედროვე პრინციპები (მიმოხილვა)	85
თავი V. პოლიტრავმულ პაციენტებში პროკალციტონინის და ლაქტატის როლის განსაზღვრა სეფსისის და სეპტიკური შოკის პროგნოზირებაში	107
თავი VI. წითელი სისხლის მარკერების კორელაცია პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის/სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში	121
თავი VII. საკუთარი კვლევის შედეგები და მათი განხილვა	135
თავი VIII. დებულებები	149
თავი IX. გამოყენებული ლიტერატურა	152
თავი X. Thesis of Phd Scientific Study	187

I. ნაშრომის აქტუალურობა და მიზნები

პრობლემის აქტუალურობა

თანამედროვე მსოფლიოში, სხეულის სხვადასხვა არის მრავლობითი ტრავმული დაზიანება წარმოადგენს ინვალიდობის და ლეტალობის გამომწვევე ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს [1,2,3,4].

მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში ყოველწლიურად 180 000 ადამიანზე მეტი იღუპება, ყოველ 3 წუთში – 1 ადამიანი. 2014 წელს 2.5 მილიონი ადამიანი მოთავსდა სტაციონარში ტრავმული დაზიანების დიაგნოზით, რაც ქვეყნისთვის დიდი ეკონომიკური ზარალის მომტანი იყო. მხოლოდ 2013 წელს ამერიკის შეერთებული შტატების ეროვნული მონაცემებით ზარალი შეადგენდა 671 მილიარდ დოლარს [5].

თანამედროვე მსოფლიოში სატრანსპორტო საშუალებების გადაადგილების სიჩქარის და შენობათა სიმაღლის ზრდამ განაპირობა მაღალი ენერჯის ტრავმათა ინციდენტობის პირდაპირპროპორციული მატება [6]. ქვეყნის სოციალურ-ეკონომიური მდგომარეობის მიხედვით, იცვლება ტრავმულ დაზიანებათა ინციდენტობის მანვენებელი და თავისებურებები [7]. ცნობილია, რომ ადამიანთა სიცოცხლის პირველ ნახევარში (1-დან 44-წლამდე) ლეტალობის განმაპირობებელ წამყვან მიზეზს ტრავმული დაზიანება წარმოადგენს [5]. ტრავმული დაზიანების გამომწვევი ძირითადი მიზეზებია სხვადასხვა ტიპის შეღწევადი და ბლაგვი დაზიანებები, კერძოდ: ავტოსაგზაო შემთხვევები, ცეცხლსასროლი იარაღით ან ბასრი საგნით მიყენებული ჭრილობები, სიმაღლიდან ვარდნა და სხვა.

65 წელს გადაცილებულ პაციენტებში პოლიტრავმული დაზიანება მეტად სახიფათოა და მის მიმდინარეობას ხშირად თანმხლები ქრონიკული დაავადებების არსებობა ამძიმებს [8, 9]. სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში ერთი და იმავე სიმძიმის ტრავმულ დაზიანებას შესაძლო გართულებათა განვითარების სხვადასხვა ალბათობა და მანიფესტაციის ხარისხი აქვს [10].

პოლიტრავმული დაზიანების დროს, სიკვდილიანობის მანვენებლის 20% გვიან პერიოდზე მოდის, რაც ძირითადად განპირობებულია სეფსის/სეპტიკური შოკითა და მულტიორგანული უკმარისობით [11]. გასათვალისწინებელია, რომ გადარჩენილ პაციენტთა მნიშვნელოვან ნაწილს

უნარშეზღუდვის გარკვეული დონე აღენიშნება, რაც სიცოცხლის ხარისხს აქვეითებს. მსგავსი მდგომარეობები არამხოლოდ პაციენტისთვისაა ზარალის მომტანი, არამედ მისი ოჯახის წევრებისა და საზოგადოებისთვისაც [12].

აღსანიშნავია, რომ ანტიბიოტიკების მიმართ მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობის პროგრესულმა ზრდამ, კიდევ უფრო გაართულა ინფექციური პროცესების განვითარების პრევენცია, ადრეული დიაგნოსტიკა და მართვა [13]. ასევე იმატა ისეთ ქრონიკულ დაავადებათა სიხშირემ, როგორებიცაა: შაქრიანი დიაბეტი, იმუნოდეფიციტური მდგომარეობები, ღვიძლისა და სანაღვლე გზების, გულ-სისხლძარღვთა და შარდ-სასქესო სისტემების ქრონიკული დაავადებები და სხვა [14]. ეს ყველაფერი უფრო მეტად ასუსტებს ორგანიზმის იმუნურ სტატუსს, შესაბამისად, მსგავსი ტიპის პაციენტებში ინფექციურ გართულებათა ინციდენტობა და მანიფესტაციის ხარისხი იზრდება [15].

პოლიტრავმული დაზიანების გვიან პერიოდში, ლეტალობის მაჩვენებელი ძირითადად განპირობებულია ცენტრალური ნერვული სისტემის პროგრესირებადი დაზიანებით, სეფსისითა და სეპტიკური შოკით [16].

სეფსისი და სეპტიკური შოკი წარმოადგენენ მძიმე პროგნოზის მქონე მდგომარეობებს და ყოველწლიურად საფრთხეს უქმნიან მილიონობით ადამიანის ჯანმრთელობას და სიცოცხლეს. მათი სწრაფი დიაგნოსტიკა და მკურნალობის დროული დაწყება მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პაციენტის მდგომარეობას, რაც დაავადების საბოლოო გამოსავალზე აისახება [17-18].

სისტემური ანთებითი პასუხის სინდრომი და მისი კრიტერიუმის ნიშნების (SIRS) მგრძობელობა და სპეციფიკურობა დაბალია [19]. მისი გამოყენება ინფექციური გართულებების ადრეულ დიაგნოსტიკასა და მართვაში ხშირად არაეფექტურია. შესაბამისად, მიზანშეწონილია მოძიებულ იქნას პათოლოგიის მართვის ალტერნატიული ბერკეტები.

ანტიბიოტიკოთერაპიის განვითარებამდე ტრავმული დაზიანებით ინდუცირებული სეფსისი და სეპტიკური შოკი განიხილებოდა, როგორც ლეტალობის 100%-იანი მაჩვენებლის მქონე გამოუვალი მდგომარეობები [20]. სამკურნალო საშუალებებისა და მედიკამენტების ევოლუციამ, გარკვეული პერიოდის განმავლობაში აღნიშნულ პრობლემას აქტუალობა

შეუსუსტა. მიკროორგანიზმთა მხრიდან ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის პროგრესულმა მატებამ კვლავ გაართულა ინფექციური გართულებების მკურნალობა და გაზარდა მათთან ასოცირებული ავადობის, ლეტალობის და ჰოსპიტალიზაციის დღეების რაოდენობის მაჩვენებლები [18].

თანამედროვე ლიტერატურაში უხვად მოიპოვება ინფორმაცია ინფექციური პათოლოგიების დიაგნოსტიკასა და მენჯემენტში ანთებითი ბიომარკერების როლის შესახებ. პროკალციტონინი, ლაქტატი, CRP რაოდენობრივი და ერთროციტების დალექვის სიჩქარე წარმოადგენენ იმ ინდიკატორებს, რომელთაც შეუძლიათ დახმარება გაგვიწიონ პოლიტრავმით ინდუცირებული ინფექციური პათოლოგიების ადრეულ დიაგნოსტიკაში, გართულებათა მენჯემენტსა და გამოსავლის პროგნოზირებაში [21-27]. ჩამოთვლილთაგან პროკალციტონინის და ლაქტატის როლი, დანარჩენ ორთან შედარებით, ნაკლებადაა შესწავლილი პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის შემთხვევაში. არსებულ ლიტერატურულ მონაცემებშიც აღნიშნული მარკერების დიაგნოსტიკური ღირებულება ბაქტერიული ინფექციით გართულების შესაფასებლად არაერთგვაროვანია და ხშირად ურთიერთგამომრიცხავი.

ცნობილია, რომ შემთხვევათა დიდ ნაწილში პოლიტრავმა, ამა თუ იმ დაზიანების კორექციის მიზნით, ქირურგიულ ინტერვენციას თხოულობს. თანმხლები ქირურგიული ჩარევები დამატებით ზრდის მიკრობებით ინფიცირების რისკს და განაპირობებს ორგანიზმში სისტემური ანთებითი რეაქციების განვითარებას. ასევე, პოლიტრავმულ დაზიანებასთან ასოცირებული ანემია, რომლის განვითარების ალბათობა პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში მაღალია, ავტორთა მონაცემებით, მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ტრავმის მართვასა და გამოსავლის პროგნოზირებაში [28, 29]. აღსანიშნავია, რომ პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დროს ლიტერატურულ წყაროებში ვერ ვნახეთ თანამედროვე მწვავე ანთებითი მარკერების კორელაციური კავშირები ერთმანეთთან, სისხლის საერთო ანალიზის კომპონენტებსა და პერიფერიული სისხლის ისეთ მაჩვენებლებთან, როგორებიცაა: ჟანგბადის და ნახშირორჟანგის პარციალური წნევა, PH, ლეიკოციტების

რაოდენობა, ფრაქციული ოქსიჰემოგლობინი, ჰემატოკრიტი, ფრაქციული მეთემოგლობინი, ფიბრინოგენი, ფრაქციული დიოქსიჰემოგლობინი, ფრაქციული კარბოქსიჰემოგლობინი, ჰემოგლობინის კონცენტრაცია, გლუკოზის, ნატრიუმის, კალიუმის, ქლორის და კალციუმის კონცენტრაციები. რასაც, შესაძლოა, მარკერთა დიაგნოსტიკური ღირებულება გამოეყვლინა.

უდავოა, რომ დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაში თანამედროვე მეთოდების გამოყენება დღევანდელი მედიცინის მოთხოვნაა. მაგრამ ასევე ცხადია, რომ თანამედროვე კვლევები, როგორც წესი, დაკავშირებულია გაზრდილ ეკონომიკურ ხარჯებთან, რაც ჩვენი ქვეყნის და მოსახლეობის ეკონომიკური სტატუსის მქონე ქვეყნისათვის ერთობ მნიშვნელოვანი პრობლემა ხდება. ინფექციის მართვის თანამედროვე მეთოდების კორელაციური კავშირების პოვნა დიაგნოსტიკის ისეთ იაფფასიან და რუტინულ კვლევებთან, როგორებიცაა პერიფერიული სისხლის ანალიზის და კოაგულოგრამის კომპონენტები, საშუალებას მოგვცემდა რიგ შემთხვევებში, ნაკლები დანახარჯებით გვემართა ინფექციური გართულებები პოლიტრავმით ავადმყოფებში.

ყოველივე ზემოთქმულის გათვალისწინებით ვფიქრობთ, რომ პოლიტრავმით ავადმყოფებში ინფექციური გართულებების დიაგნოსტიკის ახალი გზების ძიება თანამედროვე მედიცინის ერთობ აქტუალური პრობლემაა და ვიმედოვნებთ, რომ ამ პრობლემების გადაწყვეტა პაციენტებში გართულებათა ადრეული დიაგნოსტიკის და მართვის გაუმჯობესების შესაძლებლობებს მოგვცემს.

კვლევის მიზანი

- ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოლიტრავმით ავადმყოფებში სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დიაგნოსტიკის მეთოდების გაუმჯობესება, აღნიშნულ მიმე გართულებათა დროულად ამოცნობის და მართვის მიზნით.
- მწვავე ანთების თანამედროვე მარკერების თავისებურებების გამოვლენა სეფსისითა და სეპტიკური შოკით გართულებული პოლიტრავმების დროს.
- მწვავე ანთების თანამედროვე მარკერებსა და რუტინული კვლევების მონაცემთა შორის კორელაციური კავშირების

გამოვლენის გზით ინფექციით გართულების დიაგნოსტიკური შესაძლებლობების გაზრდა და ასევე, ძვირადღირებული თანამედროვე კვლევების შეზღუდული შესაძლებლობების შემთხვევაში, ნაკლები დანახარჯებით დიაგნოსტიკის შესაძლებლობების გამოვლენა სეფსისისა და სეპტიკური შოკის წარმატებით მართვის მიზნით.

დასახული ამოცანები

1. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისითა და სეპტიკური შოკით პაციენტთა სისხლში მწვავე ანთების ბიომარკერების: ცერეაქტიული ცილის, პროკალციტონინის და ლაქტატის კონცენტრაციის დინამიკური ცვლილებების შესწავლა და თავისებურებების გამოვლენა.
2. მწვავე ანთების თანამედროვე მარკერების დინამიკური კორელაციური კავშირების დადგენა პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტთა პერიფერიული სისხლის საერთო (ლეიკოციტები, ერითროციტები, ჰემოგლობინი, ჰემატოკრიტი, ფრაქციული ოქსიჰემოგლობინი, ფრაქციული დიოქსიჰემოგლობინი, ფრაქციული კარბოქსიჰემოგლობინი, ლიმფოციტები, მონოციტები), სისხლის ბიოქიმიური (გლუკოზა), სისხლის გაზების და ელექტროლიტების (ნატრიუმი, კალიუმი, ქლორი, კალციუმი, PH, ნახშირორჟანგისა და ჟანგბადის პარციალური წნევები) ანალიზების და სისხლის კოაგულოგრაფიის (ფიბრინოგენი) იმ მაჩვენებლებთან, რომელნიც ყველაზე მეტ ცვლილებებს ავლენდნენ.
3. იმ კონცეფციის შექმნა, რომელიც გააუმჯობესებს პოლიტრავმით ინდუცირებული მძიმე ინფექციური გართულებების სეფსისისა და სეპტიკური შოკის ადრეულ დიაგნოსტიკას, მართვასა და გამოსავლის პროგნოზირებას ნაკლები დანახარჯებით.

კვლევის მეცნიერული სიახლე

– მწვავე ანთების თანამედროვე მარკერების – სისხლში პროკალციტონინის, CRP და ლაქტატის სისხლში კონცენტრაციების დინამიკაში შესწავლის გზით გამოვლენილია მათი თავისებურება პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დროს. რაც ვლინდება შემდეგში: სხვა

წარმოშობის სეფსისებისაგან განსხვავებით, ყველა აღნიშნული მარკერი ხასიათდება ნაკლები დინამიზმით, რაც აიხსნება პოლიტრავმის დროს ძვლებისა და რბილი ქსოვილების ნეკროზული დაზიანებების სიჭარბით და აღნიშნული მიზეზით გამოწვეული აუტოქსოვილოვანი (მიკრობული ენდოტოქსინემიის მსგავსი) ინტოქსიკაციის გავლენით მწვავე ანთების მარკერებზე. რაც რამდენადმე აკნინებს მათ როლს მიკრობული ინტოქსიკაციის ხარისხის შეფასებაში.

– პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დროს გამოვლენილია დინამიკური კორელაციური კავშირები მწვავე ანთების თანამედროვე მარკერებს (პროკალციტონინის, CRP-ს, ლაქტატის სისხლში კონცენტრაციები) და რუტინული კვლევების (პერიფერიული სისხლის საერთო ანალიზი, სისხლში გაზებისა და ელექტროლიტების განსაზღვრა, სისხლის კოაგულოგრამა) ზოგიერთ მაჩვენებელს შორის. აღნიშნული, კომპლექსური კვლევების დროს ზრდის სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დროული დიაგნოსტიკის საშუალებებას. ხოლო თანამედროვე კვლევების ჩატარების ამა თუ იმ მიზეზით (მაგ. მცირე ეკონომიკური სახსრები), შეუძლებლობის შემთხვევაში საშუალებას გვაძლევს გაზრდილი ინფორმაციულობით გამოვიყენოთ რუტინული კვლევები.

– გამოვლენილია ფიბრინოგენის კონცენტრაციის და ლიმფოპენიის პირდაპირი კორელაციური კავშირები მწვავე ანთების თანამედროვე მარკერებთან, რის გამოც, ისინი, ლეიკოციტოზის, ნეიტროფილოზის და ედსის მსგავსად შეიძლება მწვავე ინფექციური ანთების მარკერებად მივიჩნიოთ სეფსისითა და სეპტიკური შოკით გართულებული პოლიტრავმის დროს. ნანახია, რომ პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტთა სისხლში ჰიპოფიბრინოგენემია მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია SO₂-თან, PCO₂-თან და FHHB-სთან და მნიშვნელოვან მარკერს წარმოადგენს ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის შეფასებაში;

კვლევის ძირითადი დებულებები

1. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დროს მწვავე ანთების თანამედროვე მარკერების (პროკალციტონინი, CRP რაოდენობრივი და ლაქტატი)

კონცენტრაცია სისხლში იზრდება. ამასთან, CRP რაოდენობრივი ინფექციურ პროცესზე რეაგირების დინამიზმით აღემატება პროკალციტონინს და ლაქტატს, ხოლო პროკალციტონინის სენსიტიურობა რამდენადმე აღემატება ლაქტატისას და CRP რაოდენობრივისას.

2. CRP რაოდენობრივის, პროკალციტონინისა და ლაქტატის კონცენტრაციის ცვლილება პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დროს გამოირჩევა სპეციფიკურობით: სხვა წარმოშობის სეფსისისა და სეპტიკური შოკისგან განსხვავებით, პოლიტრავმით ინდუცირებული მძიმე ინფექციების დროს, მწვავე ანთების ეს მარკერები ხასიათდება ნაკლები დინამიზმით, რაც პოლიტრავმით განპირობებული ნეკროზული ქსოვილების სიმრავლითა და აუტოქსოვილოვანი ინტოქსიკაციით აიხსნება.

3. პოლიტრავმით გამოწვეული ნეკროზულ-აუტოქსოვილოვანი და ინფექციური ინტოქსიკაციის კომპლექსური გავლენა სისხლში CRP-ს, პროკალციტონინის ლაქტატის კონცენტრაციებზე, ერთგვარად აკნინებს მწვავე ანთების მარკერების როლს ინფექციის დიაგნოსტიკასა და მართვაში, მაგრამ ზრდის მათ მნიშვნელობას ზოგადად ინტოქსიკაციის მართვაში.

4. გამოვლენილი დინამიკური კორელაციური კავშირები მწვავე ანთების თანამედროვე ბიომარკერებსა და რუტინული კვლევების ისეთ მაჩვენებლებს შორის, როგორებიცაა პერიფერიულ სისხლში ფიბრინოგენის კონცენტრაცია, ლეიკოციტების და ლიმფოციტების რაოდენობა, საშუალებას გვაძლევს რიგ შემთხვევებში ძვირადღირებული კვლევები ჩავანაცვლოთ ეკონომიკურად ნაკლებ დანახარჯიანი დიაგნოსტიკური საშუალებებით.

5. სეფსისით გართულებული პოლიტრავმის დროს მკურნალობის მე-5 და მე-10 დღეებში CRP-ს და 15-დან 25 დღემდე პროკალციტონინის მატება, ავადმყოფის კლინიკური გაუმჯობესების პირობებში, უარყოფითი პროგნოზის და წარუმატებელი მკურნალობის მარკერად არ უნდა მივიჩნიოთ.

6. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკით წარმატებით ნამკურნალებ პაციენტებში, მკურნალობის მე-40 – 45-ე დღეებზე, კლინიკური გაუმჯობესების ფონზე,

მწვავე ანთების მარკერების ნორმასთან შედარებით მცირე მატება არ წარმოადგენს ავადმყოფთა სტაციონარული მკურნალობის გაგრძელების ჩვენებას.

7. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტთა სისხლში ჰიპოფიბრინოგენემია მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია SO₂-თან, PCO₂-თან და FHHB-თან და მნიშვნელოვან მარკერს წარმოადგენს ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის შეფასებაში;

8. მწვავე ანთების მარკერებთან სარწმუნო კორელაციური კავშირის გამო (მცირე კორელაცია პროკალციტონინთან, საშუალო სისხლში ლეიკოციტების და ნეოტროფილების რაოდენობასთან და მაღალ CRP-რაოდენობრივთან) ფიბრონოგენის მნიშვნელობა სცილდება მისი, როგორც კოაგულაციური ფაქტორის ღირებულებას. ჰიპერფიბრინოგენემია სისხლში მწვავე ანთების სხვა მარკერებთან ერთად, შეიძლება, ბაქტერიული ინფექციით გართულების ირიბ, მაგრამ ღირებულ მარკერად ჩაითვალოს პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის ადრეულ დიაგნოსტიკასა და მართვაში.

სტატისტიკური დამუშავება

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS (ვერსია 20.0) პროგრამული პაკეტით. შედეგები მიღებულ იქნა საშუალო სიდიდეების სტანდარტული ცდომილების სახით. სხვაობა ჯგუფებს შორის შეფასებულია სტუდენტის ტ-კრიტერიუმით. ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური სარწმუნოება განისაზღვრა $P < 0.05$ მაჩვენებლის მიხედვით. მიღებულ პარამეტრებს შორის დამოკიდებულების გამოვლენის მიზნით ჩატარდა კორელაციური ანალიზი დინამიკაში.

II. ლიტერატურის მიმოხილვა

პოლიტრავმული დაზიანების განმარტება:

პოლიტრავმა წარმოადგენს სხეულის მრავლობითი უბნების დაზიანების შედეგად განვითარებულ სინდრომს, რომლის დროსაც დაზიანების სიმძიმის ქულა (დსქ) 17 ან მეტია. მას ხშირად თან ახლავს ისეთი ორგანოების დისფუნქცია, რომელნიც უშუალოდ არ დაზიანდნენ ტრავმის მიღების მომენტში.

დაზიანების სიმძიმის ქულის (დსქ) გამოთვლა ხდება, სხვადასხვა ანატომიური უბნის დაზიანების ხარისხის ქულების (დსქ) მიხედვით. დაზიანება უნდა მოიცავდეს სხეულის მინიმუმ 2 სხვადასხვა უბანს.

AIS - დაზიანების აბრავირებული მასშტაბი	დაზიანების ხარისხი
1 ქულა	უმნიშვნელო
2 ქულა	საშუალო
3 ქულა	მნიშვნელოვანი
4 ქულა	მძიმე
5 ქულა	კრიტიკული
6 ქულა	სრული დაზიანება

www.trauma.org/archive/scores/AIS

სურათი 1.

დაზიანების ხარისხი ფასდება დაზიანების ხარისხის საერთაშორისო 6-ქულიანი სისტემით (AIS). (სურათი 1).

დაზიანების სიმძიმის ქულის (დსქ) გამოთვლა

მიდამო	დაზიანების აღწერა	დსქ	3 უმაღლესი ქულის კვადრატი
თავი და კისერი	ტვინის შერყევა	3	9
სახე	დაზიანების გარეშე	0	
გულმკერდი	გულმკერდის ყაფაზის კოლაფსი	4	16
მუცლის ღრუ	ღვიძლის დაჟეჟილობა	2	25
	ელენთის სრული გაგლეჯა	5	
მენჯი/კიდურები	ბარძაყის დიაფიზური მოტეხილობა	3	
სხვა	დაზიანების გარეშე	0	
დსქ=3 უმაღლესი ქულის კვადრატის ჯამი=9+16+25			50

www.trauma.org/archive/scores/iss

სურათი 2.

მაგალითად, ტვინის დაჟეჟილობა მიეკუთვნება მნიშვნელოვან დაზიანებას და ფასდება 3 ქულით, აბდომინური სისტემის მხრივ - ელენთის სრული გაგლეჯა მიეკუთვნება კრიტიკულ დაზიანებას და ფასდება 5 ქულით, გულმკერდის სისტემის მხრივ - ყაფაზის კოლაფსი მძიმე დაზიანებად კლასიფიცირდება და ფასდება 4 ქულით. ჯამდება სხეულის ჩამოთვლილი უბნების ყველაზე მაღალი დაზიანების ხარისხის ქულების კვადრატები და მიღებული მანკენებელი წარმოადგენს დაზიანების სიმძიმის ქულას. პოლიტრავმული დაზიანების შემთხვევაში დაზიანების სიმძიმის ქულა 17 ან მასზე მეტია (სურათი 2).

პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში მოტეხილობების ინციდენტობის სიხშირე მაღალია [30, 31]. მოტეხილობა მიიჩნევა ძვლის და მის ირგვლივმდებარე რბილი ქსოვილების დაზიანებად, რომელსაც ძალუძს, ორგანიზმში სტრესული რეაქციები, ტკივილი და სისხლდენა გამოიწვიოს [32]. ჭრილობების არსებობის შემთხვევაში, შესაძლოა მოტეხილობის მიდამო დაინფიცირდეს მიკროორგანიზმებით. ასევე არსებობს კომპარტმენტ-სინდრომის (იშემიურ-რეპერფუზიული დაზიანება) განვითარების ალბათობა [33]. საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის არასტაბილურობა ართულებს პაციენტთა მოვლას [34].

პათოფიზიოლოგია: მოტეხილობების გარშემო არსებული დაზიანების არეში ვითარდება ტრავმული ანთება, რაც ინდუცირებულია მკვდარი და იშემიური ქსოვილების არსებობაზე ორგანიზმის საპასუხო რეაქციით. დაზიანების არეში უხვად კონცენტრირდება სისტემური ანთების სხვადასხვა მედიატორები, ციტოკინები და მაკროფაგები. ორგანიზმში, ამ ტიპის მექანიზმები იწვევს ადგილობრივი და სისტემური ანთების რეაქციების განვითარებას [32].

ტკივილის სინდრომი და ორგანიზმის სტრესული რეაქცია წარმოადგენს ნეიროენდოკრინული, ნეიროიმუნოლოგიური და მეტაბოლური პასუხების გამშვებ მექანიზმებს [35]. თუ ამ გამღიზიანებლებს ემატება მოტეხილობებთან ასოცირებული ჰემორაგია, მიკროორგანიზმებით კონტამინაცია და იშემიურ-რეპერფუზიული სინდრომი, შესაძლებელია, განვითარდეს სისტემური ანთებითი რეაქციის სინდრომი [36]. სისტემური ანთებითი რეაქციის სინდრომის ნიშნებია (SIRS): გულისცემის სიხშირე $> 90/წუთში$, სუნთქვის სიხშირე $> 20/წუთში$, ლეიკოციტების რაოდენობა მეტია 12.000-ზე ან ნაკლებია 4.000-ზე, ტემპერატურა ნაკლებია 36.0 გრადუსზე ან მეტია 38.3 გრადუსზე. ორი ან მეტი ნიშნის ერთდროულად არსებობის შემთხვევაში, ეჭვის ქვეშ დგება სეფსისის ან სეპტიკური შოკის არსებობა [19].

აღსანიშნავია, რომ 2016 წლიდან SIRS კრიტერიუმი ნაკლებად გამოიყენება, ვინაიდან მისი მგრძობელობა და სპეციფიკურობა დაბალია. სისტემური ანთებითი რეაქციის სინდრომის არსებობისას ვითარდება ინტენსიური კაპილარული ჟონვა და ქსოვილებში ჟანგბადდამოკიდებული პროცესების ზრდა [37, 38]. აღნიშნული ჰიპერმეტაბოლური მდგომარეობის დროს, იზრდება ორგანიზმის ზოგადი ტემპერატურა. ასეთ შემთხვევაში, თუ დროულად არ მოხდა ჰემოდინამიკური მანევრებლების ნორმალიზება, პროცესი ორგანიზმის გამოფიტვაში გადაიზრდება. განვითარებულ იმუნოსუპრესიაზე სეფსისური გართულების თანდართვა კიდევ უფრო ზრდის უჯრედების დაზიანებისა და ორგანოთა დისფუნქციის ხარისხებს [39].

ქირურგიული ჩარევების ჩასატარებლად ხელსაყრელი დრო: საწყის ეტაპზე პოლიტრავმულ პაციენტებში მკურნალობის პრიორიტეტს წარმოადგენს სასიცოცხლო

ფუნქციების შენარჩუნება და პაციენტის მდგომარეობის დასტაბილურება[40]. არაოპერაციულ ღონისძიებებს მიეკუთვნება ინტუბაცია, შემდგომი ოქიგენოთერაპიით, და ტრანსფუზიული ღონისძიებები, ხოლო ოპერაციულს – სხეულის დრუ სივრცეების დეკომპრესია (დაჭიმული პნევმოთორაქსი, გულის ტამპონადა, ეპიდურული ჰემატომა), სისხლდენის შეჩერება (ჰემოთორაქსი, ჰემოპერიტონეუმი, მენჯის მრავალფრაგმენტოვანი არასტაბილური მოტეხილობების ფიქსაცია, კიდურის ამპუტაცია [40]. თუ პაციენტის მდგომარეობა კრიტიკულად მძიმეა, სისხლდენი და ფართომასშტაბიანი ჩარევების ჩატარება არამიზანშეწონილია. პოლიტრავმული დაზიანების არსებობის შემთხვევაში მაღალია ინფექციური გართულების განვითარების რისკი. საწყის ეტაპზე რეკომენდებულია მაქსიმალურად ნაკლები იმპლანტების გამოყენება, რაც ამცირებს იმპლანტასოცირებული ინფექციების განვითარების ალბათობას [41].

ისეთი პროცედურების პარალელურად, როგორებიცაა სისხლდენის შესაჩერებლად გამოყენებული ტამპონირება, არასტაბილური მენჯის და ლულოვანი ძვლების მოტეხილობის გარეგანი ფიქსაცია, ჭრილობებების პროვიზორული დახურვა, უნდა ხორციელდებოდეს რეანიმაციული ღონისძიებები ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების სტაბილიზაციის მიზნით [40]. მას შემდეგ, რაც პაციენტის მდგომარეობა გაუმჯობესდება, შესაძლოა ჩატარდეს სრულფასოვანი ქირურგიული ჩარევები. ამ ტიპის ეტაპობრივი ოპერაციული მკურნალობა პაციენტთა დაახლოებით 1/3-ში ხდება საჭირო [42].

მოტეხილობები, რომელნიც წარმოადგენენ ოპერაციული მკურნალობის ჩატარების აბსოლუტურ ჩვენებას:

1. კიდურის დაკარგვის საფრთხის შემცველი მოტეხილობები (ღია მოტეხილობების ჩათვლით), საჭიროებს პირველად ქირურგიულ დამუშავებას, ფასციოტომიას, მოტეხილობათა რეპოზიციას, სტაბილიზაციასა და სისხლის მიმოქცევის შეძლებისდაგვარად აღდგენას [43].
2. გრძელი ლულოვანი ძვლების მოტეხილობა (განსაკუთრებით, ბარძაყის ძვლის დიაფიზი), მენჯის არასტაბილური მოტეხილობები, ხერხემლის არასტაბილური მოტეხილობები საჭიროებს, სულ მცირე, პროვიზორულ რეპოზიციას და პირველად ფიქსაციას [44].

3. კვლევებით დასტურდება, რომ პირველადი ფიქსაცია არაკეროვანი ოსტეოსინთეზის აპარატით და შემდგომი საბოლოო მკურნალობა, აქვეითებს პაციენტთა ლეტალობისა და ავადობის მაჩვენებლებს [44].

პირველადი ფიქსაციის დადებით მხარეს წარმოადგენს ისეთი გართულებების შემცირება, როგორცაა: ცხიმოვანი ემბოლიზაცია, პნევმონია, სეფსისი და თრომბოზი. აღნიშნული ღონისძიებები მნიშვნელოვნად აუმჯობესებენ პაციენტთა მოვლის შესაძლებლობებს და ტკივილის მართვას. ვინაიდან პოლიტრავმული დაზიანების მიღებიდან 5 დღის განმავლობაში ორგანიზმში მიმდინარეობს იმუნური პროცესების გაძლიერება და წარმოიქმნება ანთებითი რეაქციები, შესაბამისად პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში ფართომასშტაბიანი და სისხლმდენი ოპერაციების ჩატარება პირველი 5 დღის განმავლობაში არამიზანშეწონილია. 5 დღის შემდგომ, დადებითი დინამიკის არსებობის შემთხვევაში, 2 კვირის მანძილზე ვითარდება იმუნოსუპრესია. რეკონსტრუქციული ოპერაციების ჩატარება რეკომენდებულია პოლიტრავმული დაზიანების მიღებიდან 3 კვირის შემდეგ [45].

მოტეხილობები განაპირობებენ ორგანიზმში სისტემური რეაქციების წარმოქმნას. აღნიშნული ცვლილებები ვითარდება შემდეგი კომპონენტების ხარჯზე: სისხლდენა (მეტად დამახასიათებელია მენჯის და ბარძაყის ძვლის დიაფიზური მოტეხილობებისთვის); კონტამინაცია (ღია მოტეხილობა ყოველთვის ითვლება დაბინძურებულად) – რის შესამცირებლადაც ხშირად საჭიროა მრავალჯერადი დებრიდმენტი; ნეკროზული და იშემიური ქსოვილების არსებობა (განსაკუთრებით, მაღალი ენერჯის ტრავმის მიღების შემთხვევაში); იშემიურ-რეპერფუზიული სინდრომი (კომპარტმენტ-სინდრომი); ტკივილი (არასტაბილური მოტეხილობები) და მოტეხილობები რომელნიც ართულებენ პაციენტთა მოვლას [36].

საწყის ეტაპზე პოლიტრავმული დაზიანების მკურნალობა მიზნად ისახავს:

- სისხლდენის შეჩერებას;
- დაბინძურებული ჭრილობების გასუფთავებას და იშემიურ-რეპერფუზიული სინდრომის პრევენციას;

- ტკივილის სინდრომის ინტენსივობის შემცირებას;
- პაციენტის მოვლის შესაძლებლობის გაუმჯობესებას [44].

ამ ყველაფრის განხორციელება შესაძლებელია, შემდეგი ღონისძიებებით: კემოსტაზის ჩატარება, ჭრილობების პირველადი ქირურგიული დამუშავება, მოტეხილობის ფიქსაცია და დაჭიმულობის გარეშე დაზიანებული მიდამოს დაფარვა. მოტეხილობათა სტაბილიზაციისთვის მრავალი სხვადასხვა საშუალებაა მოწოდებული და მათი გამოყენება სპეციალიზებული ქირურგის არჩევანს წარმოადგენს.

საფიქსაციო საშუალებების დადებითი და უარყოფითი მხარეები:

ოსტეოსინთეზი ინტრამედულური ღეროს გამოყენებით – წარმოადგენს ლულოვანი ძვლების დიაფიზების მოტეხილობის ფიქსაციის არჩევის მეთოდს, მაგრამ ზრდის ფილტვისმიერი გართულებების განვითარების რისკს [46, 47].

ოსტეოსინთეზი ფირფიტის და ჭანჭიკების გამოყენებით – იძლევა საშუალებას, განხორციელდეს მოტეხილობის არეში დებრიდმენტი, წარმოადგენს მეტად სტაბილურ ფიქსაციას, მაგრამ, მეორე მხრივ, წარმოადგენს ფათომასშტაბიან და სისხლმდენ ინტერვენციას [47-48];

ოსტეოსინთეზი არაკეროვანი გარეგანი ფიქსაციის აპარატით – მინიმალურია ინტერვენციის ხარისხი, ამცირებს კომპარტმენტ-სინდრომის განვითარების რისკს, მაგრამ ფიქსაცია არასაკმარისად სტაბილურია, ხშირად ვითარდება ინფექციები საფიქსაციო ჩხირების/ღეროების შეყვანის ადგილებში და ართულებს დაზიანებულ რბილ ქსოვილებზე მიდგომას [50-51].

საბოლოო ჯამში, ყველა ფიქსაციის მეთოდს აქვს თავისი დადებითი და უარყოფითი მხარე. ფიქსაციის მეთოდის არჩევის მკაცრი პროტოკოლის შემუშავება ვერ ხერხდება, ვინაიდან პოლიტრავმული დაზიანებების ხასიათი უნიკალურია და მოითხოვს კვალიფიცირებული ექიმის მიერ ინდივიდუალური გადაწყვეტილებების მიღებას, არსებული ვითარების და შესაძლებლობების გათვალისწინებით.

მენჯის ძვლების მრავლობითი მოტეხილობის დროს, ტიპურია სისხლის მასიური კარგვა. რეანიმაციული ღონისძიებების და ტრანსფუზიების გარდა აუცილებელია, მოტეხილობის პროვიზორული ჩასწორება და პირველადი

ფიქსაცია. მენჯის ძვლების მოტეხილობის რეკონსტრუქცია სასურველია ჩატარდეს პაციენტის მდგომარეობის სტაბილიზაციის შემდგომ. თუ პაციენტის ზოგადი მდგომარეობა არასტაბილურია და სისხლდენის შეჩერება ვერ ხერხდება, უნდა ჩატარდეს ლაპარატომია [52-54]

თავის ტვინის დაზიანების მქონე პაციენტებში, ლულოვანი ძვლების მოტეხილობათა პირველად ფიქსაცია/რეპოზიციას და ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების აღდგენას დიდი მნიშვნელობა აქვს [55-56]. მოტეხილობათა სტაბილიზაცია აუმჯობესებს პაციენტის მოვლას და ქსოვილთა ოქსიგენაციის ხარისხს. ამცირებს ტკივილის სინდრომის ინტენსივობას და ანალგეზიური საშუალებების გამოყენების რაოდენობას/სისშირეს [44].

პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტის საწყისი მკურნალობა მოიცავს სიცოცხლის გადასარჩენად მიმართულ ღონისძიებებს. ღონისძიებები უნდა იყოს შეძლებისდაგვარად მარტივი, სწრაფი და უსაფრთხო. მოტეხილობათა პირველად ფიქსაციას აქვს მნიშვნელოვანი როლი, პაციენტის ავადობის და სიკვდილიანობის შემცირებაში [44]. პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტების დიდ ნაწილს, ინფექციური გართულების პრევენციის მიზნით უტარდება ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკოთერაპია.

შვეიცარიაში ჩატარებული რეტროსპექტული კვლევით შესწავლილ იქნა 155 პოლიტრავმული დაზიანების დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებული პაციენტის სამედიცინო ისტორია (საშუალო ასაკი 38 წელი). მიუხედავად რუტინულად გამოყენებული არასტეროიდული საშუალებების მიღებისა, ორგანიზმის ტემპერატურის მატება (38 გრადუსზე მეტი) აღინიშნა 80 პაციენტში (55%). იმ 90 პაციენტში (58%), რომელნიც იღებდნენ ანტიბიოტიკებს (საშუალო ხანგრძლივობა – 2 დღე), ინფექციური გართულება ლაბორატორიულად მანიფესტირდა 18 მათგანში (12%). ამ 18 პაციენტიდან - 16 პაციენტს (89%) აღენიშნებოდა ცხელება. მრავლობითი ანალიზით დადასტურდა, რომ ცხელება ავლენს უფრო ძლიერ დადებით კორელაციას ინფექციურ გართულებებთან, ვიდრე ღია მოტეხილობა, ქირურგიული ჩარევა და მუცლის ღრუში შემაჯავლი ტრავმა. შესაბამისად, ცხელება პოლიტრავმული დაზიანების მქონე ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მოთავსებული

პაციენტისთვის საყურადღებო ნიშანია და ხშირად დაასოციირებული ანთებითი პროცესის არსებობასთან [57].

მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობის მატება ანტიბიოტიკების მიმართ, კიდევ უფრო ართულებს ინფექციური პათოლოგიების მართვას. ანტიბიოტიკები მედიცინაში გამოიყენება როგორც ბაქტერიული ინფექციების სამკურნალო საშუალება. ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობა ნიშნავს პათოგენის მგრძობელობის დაქვეითებას სამკურნალწამლო საშუალების მიმართ. რეზისტენტობა არა ადამიანის ან ცხოველის, არამედ ბაქტერიის მახასიათებელი ნიშანია. რეზისტენტული ხასიათის ბაქტერიული ინფექციების მართვა რთულია [58].

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის დებულებით, მიუხედავად ანტიბიოტიკების ევოლუციისა, თუ არ შემცირდება მათი არარაციონალური გამოყენება, პრობლემის მასშტაბი კვლავ მზარდი ტენდენციის იქნება. ასევე მნიშვნელოვანია ინფექციის გავრცელების მინიმალიზაცია ისეთი ღონისძიებებით, როგორცაა: ვაქცინაცია, ხელების ბანა, დაცული სექსი და კვების ჰიგიენის წესების დაცვა [59-60].

ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობა მსოფლიოს ყველა ქვეყანაში მატულობს და რეზისტენტობის ახალ-ახალი მუქანიზმების ჩართვა კიდევ უფრო ართულებს ინფექციური პათოლოგიების მკურნალობას [61].

მსოფლიოს იმ ქვეყნებში, სადაც ანტიბიოტიკების შეძენა შესაძლებელია რეცეპტის გარეშე, რეზისტენტობის მაჩვენებელი კიდევ უფრო სწრაფად იზრდება. მსგავსი სიტუაციაა იმ ქვეყნებში, სადაც ექიმები ანტიბიოტიკების რეცეპტს წერენ შემუშავებული ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის პროტოკოლების გათვალისწინების გარეშე [61].

მსგავსი ტენდენციებით სვლის შემთხვევაში, ანტიბიოტიკები ძალას დაკარგავენ და მსოფლიო დაუბრუნდება ანტიბიოტიკების გამოგონებამდე არსებულ ეპოქას, როდესაც ბანალურ ინფექციასაც კი, შეეძლო პაციენტის მიყვანა ლეტალურ გამოსავლამდე [61].

- ანტიბიოტიკების მიმართ მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობის მატება წარმოადგენს მსოფლიო მასშტაბის უდიდეს საფრთხეს;

- ანტიბიოტიკების მიმართ მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობის მატებამ შესაძლოა უარყოფითი ზეგავლენა მოახდინოს ნებისმიერი ქვეყნის, ასაკის და სქესის მოქალაქეზე;
- ანტიბიოტიკების მიმართ მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობის კანონზომიერი პროცესია ბუნებაში, მაგრამ ანტიბიოტიკების არარაციონალურმა გამოყენებამ საკვებ ნივთიერებებში, ცხოველებსა და ადამიანებში, პროცესი დააჩქარა;
- ისეთი ინფექციების მკურნალობა, როგორებიცაა: პნევმონია, ტუბერკულოზი, გონორეა და სალმონელოზი, რთულდება, ვინაიდან ის ანტიბიოტიკები, რაც აქამდე მათ სამკურნალოდ გამოიყენებოდა, ეფექტურობას კარგავს;
- ანტიბიოტიკების მიმართ მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობა იწვევს ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობის, სამედიცინო ხარჯების და ლეტალობის მაჩვენებლების ზრდას.

თანამედროვე მსოფლიოში, სხეულის სხვადასხვა უბნების მრავლობითი ტრავმული დაზიანება წარმოადგენს ინვალიდობის და ლეტალობის გამომწვევ ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს [1, 2, 3, 4].

მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში ყოველწლიურად 180 000 ადამიანზე მეტი იღუპება, ყოველ 3 წუთში – 1 ადამიანი. 2014 წელს 2.5 მილიონი ადამიანი მოთავსდა სტაციონარში ტრავმული დაზიანების დიაგნოზით, რაც ქვეყნისთვის დიდი ეკონომიკური ზარალის მომტანი იყო. მხოლოდ 2013 წელს ამერიკის შეერთებული შტატების ეროვნული მონაცემებით ზარალი შეადგენდა 671 მილიარდ დოლარს [5]. თანამედროვე მსოფლიოში სატრანსპორტო საშუალებების გადაადგილების სიჩქარის და შენობათა სიმაღლის ზრდამ განაპირობა მაღალი ენერჯის ტრავმათა ინციდენტობის პროპორციული მატება [6]. ქვეყნის სოციალურ-ეკონომიკური მდგომარეობის მიხედვით, იცვლება ტრავმულ დაზიანებათა ინციდენტობა და თავისებურებები [7]. ცნობილია, რომ ადამიანთა სიცოცხლის პირველ ნახევარში (1-დან 44-წლამდე), ლეტალობის განმაპირობებელ წამყვან მიზეზს ტრავმული დაზიანება წარმოადგენს [5]. მისი გამომწვევი ძირითადი მიზეზებია სხვადასხვა ტიპის შეღწევადი და ბლაგვი დაზიანება, კერძოდ: ავტოსაგზაო შემთხვევები, ცეცხლსასროლი

იარაღით ან ბასრი საგნით მიყენებული ჭრილობები, სიმაღლიდან ვარდნა და სხვა.

აღსანიშნავია, რომ 65 წელს გადაცილებულ პაციენტებში პოლიტრავმული დაზიანება მეტად სახიფათოა და მის მიმდინარეობას ხშირად ამძიმებს თანმხლები ქრონიკული დაავადებების არსებობა [8, 9]. სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში, ერთი და იმავე სიმძიმის ტრავმულ დაზიანებას აქვს შესაძლო გართულებათა განვითარების სხვადასხვა ალბათობა და მანიფესტაციის ხარისხი [10].

პოლიტრავმული დაზიანების დროს, სიკვდილიანობის მაჩვენებლის 20% გვიან პერიოდზე მოდის, რაც ძირითადად განპირობებულია სეფსის/სეპტიკური შოკით და მულტიორგანული უკმარისობით [11]. გასათვალისწინებელია, რომ გადარჩენილ პაციენტთა მნიშვნელოვან ნაწილს აღენიშნება უნარშეზღუდვის გარკვეული დონე, რაც სიცოცხლის ხარისხს აქვეითებს. მსგავსი მდგომარეობები არამხოლოდ პაციენტისთვისაა ზარალის მომტანი, არამედ მისი ოჯახის წევრებისა და საზოგადოებისთვისაც [12].

აღსანიშნავია, რომ ანტიბიოტიკების მიმართ მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობის პროგრესულმა მატებამ, კიდევ უფრო გაართულა ინფექციური პროცესების განვითარების პრევენცია, ადრეული დიაგნოსტიკა და მართვა [13]. ასევე იმატა ისეთი ქრონიკული დაავადებების სისშირემ, როგორებიცაა: შაქრიანი დიაბეტი, იმუნოდეფიციტური მდგომარეობები, ღვიძლისა და სანაღვლე გზების, გულ-სისხლძარღვთა და შარდ-სასქესო სისტემების ქრონიკული დაავადებები და სხვა [14]. ეს ყველაფერი უფრო მეტად ასუსტებს ორგანიზმის იმუნურ სტატუსს, შესაბამისად, მსგავსი ტიპის პაციენტებში იზრდება ინფექციური გართულებების ინციდენტობა და მანიფესტაციის ხარისხი [15].

პოლიტრავმული დაზიანების გვიან პერიოდში, ლეტალობის მაჩვენებელი ძირითადად განპირობებულია ცენტრალური ნერვული სისტემის პროგრესირებადი დაზიანებით, სეფსისითა და სეპტიკური შოკით [16].

სეფსისი არის სიცოცხლისთვის საშიში მულტიორგანული დაზიანება, რომელიც გამოწვეულია ინფექციის მიმართ ცოცხალი ორგანიზმის საპასუხო რეაქციების დარღვევით [17]. სეპტიკური შოკი წარმოადგენს

სეფსისის გართულებას, რომელიც ხასიათდება ჰემოდინამიკის დარღვევით, უჯრედულ-მეტაბოლური დისფუნქციით და ლეტალობის მაღალი მაჩვენებლით [17]. მსგავსად გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების და ინსულტის შემთხვევებისა, სეფსისი/სეპტიკური შოკი წარმოადგენენ სიცოცხლისთვის საშიშ გადაუდებელ მდგომარეობებს და ყოველწლიურად აუარესებენ მილიონობით ადამიანის ჯანმრთელობას. მათი სწრაფი დიაგნოსტიკა და მკურნალობის დროული დაწყება მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს პაციენტის მდგომარეობას, რაც ზეგავლენას ახდენს დაავადების საბოლოო გამოსავალზე [18].

ანტიბიოტიკოთერაპიის განვითარებამდე ტრავმული დაზიანებით ინდუცირებული სეფსისი და სეპტიკური შოკი განიხილებოდა, როგორც ლეტალობის 100%-იანი მაჩვენებლის მქონე გამოუვალი მდგომარეობები [19]. სამკურნალო საშუალებების და მედიკამენტების ევოლუციამ, გარკვეული პერიოდის მანძილზე აღნიშნულ პრობლემას აქტუალობა შეუსუსტა. მიკროორგანიზმთა მხრიდან ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის პროგრესულმა მატებამ კვლავ გაართულა ინფექციური გართულებების მკურნალობა და გაზარდა მასთან ასოცირებული ავადობის, ლეტალობის და ჰოსპიტალიზაციის დღეების მაჩვენებლები [18].

წლების განმავლობაში პათოლოგიის მიმდინარეობის შესაფასებლად გამოიყენებოდა სისხლის კულტურებისა და ლეიკოციტების რაოდენობის ანალიზი, რასაც კლინიკურ საქმიანობაში მცირე ღირებულება გააჩნდა. პროკალციტონინი ჰორმონულად არაქტიური გლიკოპროტეინია, რომლის დონეც მატულობს კრიტიკულად მძიმე პაციენტებში [63]. სეფსისის, ჰიპოქსიისა და ქსოვილების ჰიპოპერფუზიის შემთხვევაში ასევე მატულობს სისხლის ლაქტატის დონე [64-65]. ასევე არსებობს კვლევები, რომელთა მიხედვითაც, სისხლის ლაქტატის დონის მატება ყოველთვის არ ასოცირდება ჰიპოქსიასთან. ამ ორი ბიომარკერის დონის მონიტორინგი და მათი კორექციის დადგენა სხვა ფაქტორებთან დამხმარე როლს ასრულებს, ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში მძიმე ინფექციური პროცესების ვერიფიკაციასა და საბოლოო გამოსავლის პროგნოზირებაში. აღსანიშნავია, რომ ამ ორი ბიომარკერის გამოყენების ჭეშმარიტი ღირებულება კვლავ დაუზუსტებელია.

ლაქტატი პირველად გამოყოფილ იქნა ამჟავებული რძიდან მე-18 საუკუნეში. 1918 წელს მეცნიერებმა დაადგინეს, რომ გაზრდილი მეტაბოლური აციდოზი ასოცირებული იყო სისხლის მიმოქცევის დარღვევასა და შოკურ მდგომარეობასთან. 1970-1980 წლებში აღწერეს ლაქტატური აციდოზის სინდრომი იმ სახით, რომლითაც სადღეისოდაა ცნობილი. მიუხედავად იმისა, რომ მისი აღმოჩენიდან მრავალმა წელმა განვლო, ლაქტატის როლი ჰიპოქსიური პრობლემის პროგნოზირებასა და პათოლოგიის მართვაში ბოლო პერიოდამდე არაა შესწავლილი [67]. ლაქტატის დონის მიხედვით პაციენტის მდგომარეობაზე მსჯელობისთვის მნიშვნელოვანია იმ მექანიზმების ცოდნა, რაც მის მატებას და მის შემდგომ კლირენსს იწვევს. ნორმალური ოქსიგენაციის და პერფუზიის შემთხვევაში, ჭარბობს აერობული პროცესები და პირუვატი ოქსიდაციური დეკარბოქსილაციით გარდაიქმნება აცეტილ კოენზიმ-A-დ. ოქსიგენაციური პროცესების შეფერხებისას, იმისთვის რომ მცირე რაოდენობით ენერჯიის წარმოქმნა მაინც განხორციელდეს, ორგანიზმში აქტიურდება ანაერობული პროცესები [67]. მსგავს სიტუაციებში პირუვატი გარდაიქმნება ლაქტატად და წარმოიქმნება მცირე ოდენობით ატფ (ადენოზინტრიფოსფორმევა). რიგ შემთხვევებში ლაქტატის დონე მატულობს, როდესაც უანგბადის რაოდენობა საკმარისია, მაგრამ მისი უტილიზაცია ვერ ხერხდება. ლაქტატის დონის მატებისას, კლინიციისტი უნდა ცდილობდეს დაადგინოს შესაძლო გამომწვევი მიზეზები და ლაქტატი არ უნდა ჩათვალოს მხოლოდ როგორც ოქსიგენაციური პრობლემების ბიოპროდუქტად, არამედ როგორც გაძლიერებული უჯრედული მეტაბოლიზმის ინდიკატორად. პოლიტრავმული დაზიანების და სეფსისის/სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში ლაქტატის დონის მნიშვნელოვანი ცვლილებები ხდება, რაც განპირობებულია ანემიური და ინფექციური პროცესების თანხვედრით. ლაქტატის დონის დადგენა საწყის ეტაპზე, წარმოადგენს მნიშვნელოვან დონისძიებას იმისთვის, რომ მოხდეს მისი დონის ცვლილებებზე დინამიკაში დაკვირვება [68]. პოლიტრავმული დაზიანება და თანმხლები ქირურგიული ინტერვენციები განაპირობებენ ანემიის არსებობისა და ოქსიგენაციის დარღვევის მაღალ სისშირეს, მსგავსი ტიპის პაციენტებში.

ლაქტატის დონე ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში:

ერთ-ერთმა კვლევამ რეტროსპექტულად შეისწავლა პოლიტრავმული დაზიანების დიაგნოზით ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მოთავსებული 76 პაციენტი. ყველა ის პაციენტი, რომელთა სისხლში ლაქტატის დონე ნორმალიზდა (<20 მმოლი/ლ) 24 საათის მანძილზე გადარჩა. იმ 22 პაციენტიდან, რომელთა სისხლში ლაქტატის დონის ნორმალიზება ვერ მოხერხდა 48 საათის მანძილზე, მხოლოდ სამი გადარჩა (13.6%). ავტორის დასკვნით, პოლიტრავმული დაზიანების შემთხვევაში ლაქტატის ნორმალიზაციამდე გასული დრო, შესაძლოა, გამოყენებულ იქნას როგორც პროგნოზის ინდიკატორი [69].

გადაუდებელი განყოფილების ექიმები და სამედიცინო პერსონალი, დიდ ყურადღებას აქცევენ ე. წ. „ოქროს საათს“. ეს ტერმინი გულისხმობს კრიტიკულ დროს ტრავმული დაზიანებიდან ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების აღდგენამდე და მოიცავს ლაქტატის ნორმალიზების დროს [70].

ექიმმა ბლოუმ და მისმა კოლეგებმა, შემოიღეს ტერმინი „ვერცხლის დღე“. ამ ტერმინის შემოსაღებად ჩატარებული კვლევა იყო შემდეგნაირი: რეტროსპექტული ანალიზის გზით შეისწავლეს ის პაციენტები, რომელნიც გადარჩნენ პირველი 24 საათის მანძილზე და დაზიანების სიმძიმის ქულა (დსქ) დაუდგინდათ 20-ზე მეტი. შემოსვლისას იზომებოდა ლაქტატის დონე და ხდებოდა მასზე დაკვირვება დინამიკაში. აღნიშნულ პაციენტებს ჩაუტარდათ აგრესიული ღონისძიებები იმისთვის, რომ ლაქტატის დონე ნორმალიზებულიყო 2.5 მმოლ/ლ-ზე ქვემოთ. ყველა პაციენტი ვისთანაც, სისხლში ლაქტატის დონე წარმატებით იმართა 24 საათის მანძილზე გადარჩა. ლაქტატის დონის ნორმალიზებას, რაც მეტი დრო სჭირდებოდა, მით მეტად მატულობდა მულტიორგანული დაზიანებისა და ლეტალობის მაჩვენებლები. იმ პაციენტებში, რომელთა ლაქტატის დონე არ ნორმალიზდა 24 საათის მანძილზე, სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 43 პროცენტი იყო. კვლევის ავტორებმა დაასკვნეს, რომ პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში ლაქტატის დონე და მისი კლირენსის სიჩქარე პროგნოზის საიმედო ინდიკატორია [71].

სადღეისოდ პოლიტრავმულ პაციენტებში რუტინული გამოკვლევები მოიცავს: ჰემოგლობინის, ნატრიუმის, გლუკოზის, ქლორის, სისხლის შარდოვანას, PH, ნახშირორჟანგის და ჟანგბადის პარციალური წნევის, ბიკარბონატის და ლაქტატის გამოკვლევას. ჩამოთვლილთაგან, გადაუდებელი დეპარტამენტების პაციენტების მართვაში გამოიყენება მხოლოდ: ჰემოგლობინის, გლუკოზის, სისხლის გაზების და ლაქტატის დონეები [72].

მითები ლაქტატის შესახებ:

ლაქტატის დონის დასადგენად აუცილებელია არტერიული სისხლი. მრავალმა სხვადასხვა კვლევამ დაადასტურა, რომ ლაქტატის დონე ატარებს მინიმენდოვან ინფორმაციას პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტის მდგომარეობის შეფასებისთვის [73].

მრავალი სხვადასხვა ლიტერატურული მონაცემი ამტკიცებს, რომ ლაქტატის დონის დასადგენად გამოყენებულ უნდა იქნეს არტერიული სისხლი. შესწავლილ იქნა ლაქტატის დონის ცვლილება ერთდროულად არტერიულ და ვენურ სისხლში. კვლევის მეშვეობით ავტორები ცდილობდნენ, დაედგინათ ლაქტატის კორელაცია სისხლძარღვთა სისტემის სხვადასხვა ნაწილში. აღსანიშნავია, რომ არტერიული სისხლის აღება საჭიროებს მეტ გამოცდილებას და ამ ტიპის ნიმუში უფრო რთული მისაღებია და მის მოსაპოვებლად ზოგჯერ რამდენიმე მცდელობაა საჭირო. პაციენტისთვის მსგავსი პროცედურა მეტად მტკივნეულია და ხშირად ნათელ ცნობიერებაზე მყოფი პაციენტი უარს ამბობს განმეორებით მცდელობებზე. ჩხვლეტა არტერიულ სისხლძარღვში იწვევს მეტ გართულებებს: სისხლდენას, ჰემატომის წარმოქმნას, არტერიულ-ვენური ფისტულების გაჩენას და სხვა [74]. კვლევამ შეისწავლა 375 პაციენტი. არტერიული და ვენური სისხლიდან ხდებოდა ლაქტატის დონის ერთდროული განსაზღვრა.

ლაქტატის დონის საშუალო მაჩვენებელი პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში იყო 3.11 მმოლი/ლ-ზე, ხოლო ვენური 3.43 მმოლი/ლ-ზე, რაც არსებით განსხვავებას არ აჩვენებდა ბიომარკერის დონის შესწავლისას. არტერიულ და ვენურ ლაქტატს შორის კორელაციის კოეფიციენტი მაჩვენებელი იყო 0.94, რაც ძალზე სარწმუნო

მაჩვენებელია. ვენურ სისხლში ლაქტატის დონე, დამატებით უფრო ინფორმაციული იყო საშუალო და მნიშვნელოვანი დაზიანებებისთვის. ლაქტატის დონის 2.0 მმოლ/ლ-ზე მეტად მატება მიუთითებდა დაზიანების სიმძიმის ქულის 13-ზე მეტ ნიშნულზე, ჰოსპიტალიზაციისა და სიკვდილიანობის უფრო მაღალ მაჩვენებელზე. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით შესაძლებელია ითქვას, რომ როგორც არტერიული, ასევე ვენური ლაქტატის დონე მნიშვნელოვანი ინფორმაციის მატარებელია პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში [75].

ლაქტატი და სეფსისი

ყოველწლიურად, მხოლოდ ამერიკის შეერთებულ შტატებში სეფსისის დიაგნოზი დგინდება დაახლოებით 1.7 მილიონ მოსახლეში, აქედან 270, 000 პაციენტს აღენიშნება ლეტალური გამოსავალი. ინტრა-ჰოსპიტალური ლეტალობის 1/3 სეფსისისმიერი გართულებებითაა განპირობებული და შესაბამისად, ფინანსური ზარალიც დიდია [76]. სეფსისი წარმოადგენს იმ სერიოზულ ნოზოლოგიას, რომელის სამედიცინო პერსონალისთვის ერთ-ერთი ურთულესი გამოწვევაა.

ახალი სქემები, რომელთა მიხედვითაც ხორციელდება ინტენსიური ინსულინო- და სტეროიდთერაპია, ასევე აქტივირებული პროტეინ-ც ინფუზია, გადაუდებელი დეპარტამენტის პაციენტებში სეფსისის მენეჯმენტს აუმჯობესებს. კვლევები ადასტურებს ლაქტატის ღირებულებას, როგორც დიაგნოსტიკის, ასევე მკურნალობისთვის [77]. სეფსისისგან გამოჯანმრთელების კამპანიის მიხედვით, ლაქტატის დონე წარმოადგენს იმ კრიტიკულ პარამეტრს, რომლის მიხედვითაც დგინდება სეპტიკური შოკით ინდუცირებული ჰიპოპერფუზია და იწყება თერაპიული ღონისძიებები [78].

ერთ-ერთ კვლევაში ჩატარებული ანალიზით, სადაც განხილულ იქნა 20-ზე მეტი ჰემოდინამიკური მაჩვენებელი (მაგალითად ფილტვის არტერიული წნევა, სისხლის მოცულობის ინდექსი და სხვა), ლაქტატის დონეს გააჩნდა ყველაზე მაღალი კორელაციური კავშირი – დაავადების საბოლოო გამოსავალთან [79]. ძველი ლიტერატურის მიხედვით

ხდებოდა ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების აღდგენა ფილტვის არტერიული წნევის, ჟანგბადის მიწოდების ინდექსისა და სისტემური ვასკულური რეზისტენტობის მიხედვით, ხოლო თანამედროვე ლიტერატურით რეკომენდებულია ვიხელმძღვანელოთ: საშუალო არტერიული წნევის და ცენტრალური ვენური წნევის მაჩვენებლებით, სისხლში ლაქტატის დონეზე დინამიკაში დაკვირვებით [80, 81].

ასევე დასტურდება, რომ ლაქტატის დონით შეგვიძლია ვიხელმძღვანელოთ ჰემოდინამიკურად სტაბილურ და ნორმოტენზიურ პაციენტებშიც (გართულებების ადრეული გამოვლენის მიზნით) [82, 83].

ერთ-ერთმა კვლევამ შეისწავლა 1278-სგან შემდგარი კოჰორტა და დაადგინა, რომ ლაქტატის დონის მატება პირდაპირპროპორციულად ზრდიდა ლეტალობის მაჩვენებელს: სისხლში ლაქტატის კონცენტრაცია 2.5 მმოლ/ლ-ზე ნაკლები – ლეტალობა 4.9%, სისხლში ლაქტატის კონცენტრაცია 4.0 მმოლ/ლ-ზე მეტი – ლეტალობა 28.4%. როგორც ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში, ისე სეპტიკური შოკისა და სეფსისის მქონე პაციენტებში, ლაქტატის დონისა და მისი კლირენსის დადგენა, წარმოადგენს მნიშვნელოვან პროგნოზულ ფაქტორს დაავადების საბოლოო გამოსავლისათვის [84].

სხვადასხვა კვლებმა დაადგინა, რომ სეფსისის მქონე პაციენტებში ლაქტატის დონე საწყის ეტაპზე ცუდი და კარგი გამოსავლის შემთხვევაში არ განსხვავდებოდა, მაგრამ ლაქტატის კლირენსის დროში იყო მნიშვნელოვანი სხვაობა [85, 86]. ნგუენმა და მისმა გუნდმა შეისწავლა სეფსისის და გახანგძლივებული სეპტიკური შოკის მქონე 111 პაციენტის შემთხვევა. კვლევაში ლაქტატის კლირენსი იყო განმარტებული, როგორც სისხლში ლაქტატის დონის შემცირების ფარდობა მის საწყის დონესთან. ყველა პაციენტზე ხდებოდა დაკვირვება 72 საათის მანძილზე და მათ უტარდებოდათ მკურნალობა სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მართვის საერთაშორისო პროტოკოლის მიხედვით. კვლევამ აჩვენა, რომ რაც უფრო სწრაფად ხდება ლაქტატის კლირენსი, უკუპროპორციულად კლებულობს სიკვდილიანობის მაჩვენებელი. ლაქტატის კლირენსის 10%-ით გაუმჯობესების შემთხვევაში, სიკვდილიანობა მცირდებოდა 11%-ით [87]. აღნიშნული კვლევები

აჩვენებს, რომ ლაქტის არამხოლოდ დონეა ინფორმაციული არამედ – მისი კლირენსის მაჩვენებელი.

ჩვენ მიერ განხორციელებული ლიტერატურული მიმოხილვის მიხედვით: პოლიტრავმული დაზიანების და სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში, ლაქტატის დონის დადგენა ინფორმაციულია ადრეული დიაგნოსტიკისთვის, რისკების დადგენისა და მკურნალობისთვის. ლაქტატის დონეზე დინამიკაში დაკვირვება და მისი კლირენსის განსაზღვრა იმ ინდიკატორს წარმოადგენს, რომელსაც მსგავსი პაციენტების მართვაში დიდი დახმარების გაწევა შეუძლია.

ჩვენი კვლევისთვის ძალზე მნიშვნელოვანი ფაქტორებია სხვადასხვა ქრონიკული და იმუნოდეფიციტური დაავადებები. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, მსგავსი დაავადებები მსოფლიო მასშტაბის მქონე მზარდ და სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს. ისეთი დაავადებები, როგორებიცაა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები, სიმსუქნე, დიაბეტი, სიმსივნეები, ფილტვის დაავადებები, დეპრესია, ზრდიან ავადობის, ლეტალობის, ფინანსური ზარალის მაჩვენებლებს და აქვეითებენ მოსახლეობის პროდუქტიულობას. პრობლემას უფრო მეტად ისეთი მაგნე ჩვევების არსებობა ამძიმებს, როგორიცაა: მწვევლობა, არასწორი კვება, ფიზიკური აქტივობის სიმცირე და სხვა [88].

გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიები წარმოადგენს მოწინავე პრობლემას და შეადგენს არაგადამდებ დაავადებათა სიკვდილიანობის დაახლოებით 50%-ს [89].

ხშირია ისეთი მდგომარეობები, როდესაც რამდენიმე ნოზოლოგია ერთად გვხვდება და აღწერილია ისეთი შემთხვევები, როდესაც ერთ ინდივიდში 6 და მეტი დაავადება არსებობს ერთდროულად [90].

ჯანდაცვის სისტემის რეკომენდაციით, პრევენციული ღონისძიებები წარმოადგენს ამ პრობლემის მთავარ შემაკაველელ მექანიზმს, ვინაიდან აღნიშნული მდგომარეობის უმეტესობა შეუქცევადი ხასიათისაა და მათი სრულად განკურნება შეუძლებელია.

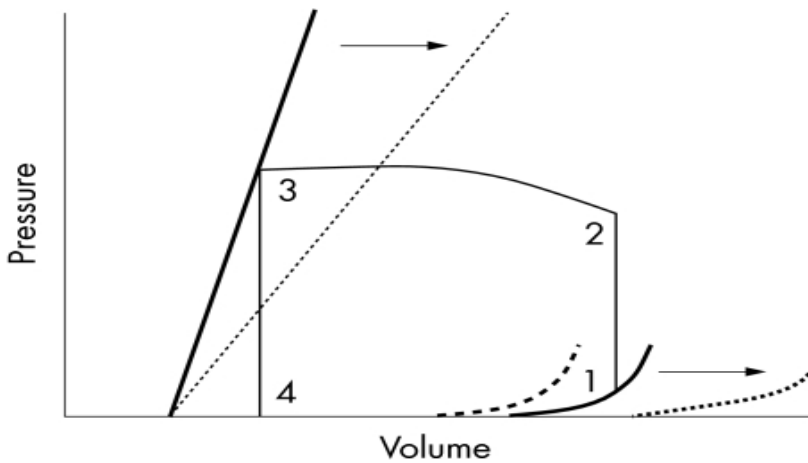
გასათვალისწინებელია, რომ პოლიტრავმულ დაზიანებას ახასიათებს სისხლის მიმოქცევის მნიშვნელოვანი დარღვევების განვითარების მაღალი მაჩვენებელი [91, 92]. პოლიტრავმული დაზიანებით ინდუცირებულ სეფსისის/სეპტიკურ შოკს კიდევ

უფრო მძიმე ჰემოდინამიკური ცვლილებების განვითარება ძალუძს. შესაბამისად გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დარღვევების მექანიზმებისა და მათი კორექციის გზების ცოდნას, უდიდესი მნიშვნელობა აქვს პოლიტრამით ინდუცირებული სეპტიკური შოკის არსებობის შემთხვევაში.

სეპტიკური შოკი იწვევს ქსოვილოვანი პერფუზიის და უჯრედული მეტაბოლიზმის მნიშვნელოვან დარღვევებს [93, 94]. სეპტიკური შოკის მიმდინარეობისას განარჩევენ ადრეულ ფაზას, რომელიც მოიცავს დაბალ სისტემურ ვასკულურ რეზისტენტობას, გულის გაზრდილ წუთმოდცულობას და თანმხლები ჰიპოტენზიის მიუხედავად – თბილ პერიფერიას.

სეპტიკური შოკის ე.წ. „თბილი ფაზა“ პროგრესირების შემთხვევაში გადაიზრდება ჰიპოდინამიკურ ე.წ. „ცივ ფაზაში“, რომელიც მოიცავს ცივ პერიფერიას, გაზრდილ სისტემურ ვასკულურ რეზისტენტობას, ძაფისებრ პულსსა და გულის დაქვეითებულ წუთმოდცულობას. პათოლოგიური პროცესის მსგავსი კლინიკური მახასიათებლებით ზრდას მოსდევს დეტალური გამოსავალი [95]. სეპტიკური შოკის „ცივ ფაზაში“ გამოხატულია შედარებითი ჰიპოვოლემია, რაც სითხის მოცულობის ადეკვატური აღდგენის შემდგომ ხდება ჰიპერდინამიკური. მიუხედავად იმისა, რომ იზრდება გულის წუთმოდცულობა და ნორმალური დარტყმითი მოცულობა ნორმალიზდება, ვითარდება მიოკარდიუმის დისფუნქცია, რაც გამოიხატება განდევნის ფრაქციის შემცირებით. ვინაიდან ისეთი ტრადიციული პარამეტრები, როგორებიცაა: განდევნის ფრაქცია, კარდიული და დარტყმითი მოცულობის ინდექსი ხშირად არაზუსტია, შესაძლოა მოხდეს მიოკარდიუმის კუმშვადობის ფუნქციის დაქვეითება და მისი პრედატვირთვის პოსტდატვირთვის ცვლილებებით შენიღბვა [96]. მიოკარდიუმის დაზიანების ხარისხის დასადგენად საჭიროა დატვირთვისგან დამოუკიდებლად შეფასდეს მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქცია. პრედატვირთვის და პოსტდატვირთვის ცვლილებები სისტოლის ბოლოს არსებულ წნევა/მოცულობის შეფარდებაზე მნიშვნელოვან ზემოქმედებას არ ახდენს [97]. ამ პარამეტრებს შორის წრფივი დამოკიდებულება გაზრდილი კუმშვადობის პირობებში მარცხნივ გადაინაცვლებს, ხოლო დაქვეითებული კუმშვადობის პირობებში – მარჯვნივ. სეპტიკური შოკის არსებობის პირობებში, პაციენტებს აღენიშნებათ

ვენტრიკულური დილატაციის თანდართვით განდევნის ფრაქციის მკვეთრი შემცირება, რაც გამოიხატება საბოლოო სისტოლური და დიასტოლური მოცულობების ზრდით [98]. სრულად გამოჯანმრთელებულ პაციენტებში ცვლილებების ნორმალიზება ხდება 7-10 დღის განმავლობაში. სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტებში, ვლინდება მაღალი განდევნის ფრაქციის და დაბალი საბოლოო დიასტოლური მოცულობის მაჩვენებელი, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ვენტრიკულური დილატაცია და მიოკარდიუმის დისფუნქცია ადაპტაციურ მექანიზმებს წარმოადგენენ. ასეთ შემთხვევებში მარცხენა პარკუჭის მწვავე დილატაცია, წნევის ცვლილებების გარეშე, მიოკარდიუმის წელვადობის გაზრდას იწვევს. მიუხედავად გულის კუმშვადობის ფუნქციის მკვეთრი დაქვეითებისა, მსგავსი მექანიზმი ფრენკ-სტარლინგის კანონით გულის ადეკვატური დარტყმითი მოცულობის და კარდიალური ინდექსების შენარჩუნების შესაძლებლობას იძლევა.



სურათი 3.

კარდიალური დისფუნქციის პათოფიზიოლოგია კომპლექსურია და სხვადასხვა ფაქტორის მონაწილეობას გულისხმობს. მიუხედავად ამისა, ეფექტური თერაპიული სამიზნეების განსაზღვრის მიზნით, ინდივიდუალური ხელშემწყობი ფაქტორების და მექანიზმების განსაზღვრაა საჭირო. ციტოკინები, როგორცაა ინტერლეიკინ-1 და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა (TNF α), მიიჩნევიან მიოკარდიუმის

დეპრესანტ მოციურკულირე ფაქტორებად, რომლებიც სეფსისით ინდუცირებული კარდიალური დისფუნქციის მექანიზმებში მონაწილეობენ. TNF α -ინდუცირებული კარდიალური

დისფუნქციის მექანიზმში ჩართულია კალციუმის ჰომეოსტაზის ცვლილებები და NO-ს პროდუქცია [99]. სეპტიკური მოდელების ბოლოდროინდელ კვლევებში აღმოჩენდა, რომ I κ B α /NF- κ B სასიგნალო გზა მიოკარდიულ შესაბამის აქტივობას და TNF- α -ს ექსპრესიას ერთმანეთთან აკავშირებს. კალპაინი აინდუცირებს მიოკარდიული NF- κ B -ს აქტივაციას, TNF- α -ს ექსპრესიას და მიოკარდიულ დისფუნქციას, I κ B α ცილის გახლეჩის გზით. კალპაინის ინჰიბიტორების ადმინისტრირება ხელს უშლის მიოკარდიული I κ B α -ს LPS-ით ინდუცირებულ დეგრადაციას, NF- κ B-ს აქტივაციას და TNF- α -ს ექსპრესიას და საბოლოოდ მიოკარდიუმის ფუნქციონირებას აუმჯობესებს.

კალპაინ/კალპასტატიინის სისტემა შეიძლება სეპტიკური შოკის პოტენციური თერაპიული სამიზნე იყოს [100]. მეორე მხრივ, ციტოკინები შესაძლოა, იწვევენ სეფსისის საწყის ფაზაში მიოკარდიული დისფუნქციის განვითარებას, მაგრამ მათი ზემოქმედება ხანგრძლივი ვერ იქნება, რადგან IL-1-ს და TNF α -ს პლაზმური კონცენტრაციები სეფსისის დასაწყისიდან 48 საათის განმავლობაში ნორმალურ მაჩვენებლებს უბრუნდება. სხვა ციტოკინები, როგორცაა IL-2, შესაძლოა IL-1-ს და TNF α -ს გამოთავისუფლებაში მონაწილეობს. პაციენტებს, რომელთაც ანტიკანცერული IL-2 იმუნოთერაპია უტარდებათ, მიოკარდიული დისფუნქცია, მიოკარდიტი და მიოკარდიული ნეკროზი აღენიშნებათ [101]. IL-6 სეფსისის მარკერი უფროა, ვიდრე მედიატორი და სეპტიკური შოკის დროს ლეტალობის პროგნოზულ ფაქტორს წარმოადგენს. IFN- γ -ს იზოლირებულად მოქმედებისას სუსტი დეპრესორული ეფექტი აქვს, მაგრამ როცა TNF- α -ს, IL-სა და ანთების სხვა ფაქტორებთან სინერგიულად მოქმედებს, ამ უკანასკნელთა ეფექტებს აძლიერებს, როგორც *in vivo*, ისე *in vitro* [101].

ადრენერგული ნერვული სისტემის ჭარბი აქტივაციის, სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტები, საკმარისი რაოდენობით ეგზოგენურ კატექოლამინებსაც იღებენ. ადრენერგული შტორმი ძალზე საზიანოა გულის

ფუნქციონირებისთვის. სეპტიკური შოკის დროს, β_1 -რეცეპტორების რაოდენობის შემცირება და ადენილატციკლაზის აქტივობის დაქვეითება შეინიშნება. სეფსისის დროს მცირდება β_1 -რეცეპტორების რაოდენობა ფოსფორილირებითა და ინტერნალიზაციით [102]. კვლევებმა აჩვენა, რომ სეფსისის შემთხვევაში, cAMP -ის დონე β -ადრენერგული სტიმულაციის დროს მცირდება, რაც მიოკარდიუმის მუშაობის შესუსტებას იწვევს [103]. β -ადრენორეცეპტორები ცვლის ტრანსდუქციის გზებს, რაც G_s პროტეინის დაქვეითებულ ექსპრესიას და G_i პროტეინის გაზრდილ ინჰიბიტორულ მოქმედებას განაპირობებს.

კარდიომიოციტების TNF- α -სთან პრეინკუბაცია, β -ადრენორეცეპტორების მონაწილეობით, ბლოკავს პულსაციის ამპლიტუდას და მიტოქონდრიუმში ჟანგბადის მოხმარების ზრდას განაპირობებს. გარდა ამისა, გამოვლინდა, რომ ციტოკინებიც თრგუნავს კარდიომიოციტებში კატექოლამინების საპასუხოდ უჯრედშიდა ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატის (cAMP) აკუმულირებას [104]. გახანგრძლივებულ ადრენერგულ სტიმულაციას თავისთავად შეუძლია კარდიომიოციტების მიერ ციტოკინების პროდუქციის ინიციაცია გამოიწვიოს. NO -ს გაზრდილი პროდუქცია ხელს უწყობს მიოკარდიული დისფუნქციის განვითარებასა და β -ადრენერგული სტიმულაციის მიმართ მიოკარდიული მგრძობელობის დაქვეითებას [104].

სეპტიკური შოკის დროს მნიშვნელოვნად მომატებული მოცირკულირე ენდოთელინი, შეიძლება ჩართული იყოს მიოკარდიული დისფუნქციის მექანიზმში. In vivo კვლევებით დამტკიცებულია, რომ ენდოთელინის ზემოქმედება გულზე მოიცავს კორონარული არტერიების კონსტრიქციას, გულის წუთმოცულობის შემცირებას და არითმოგენეზს. ცხოველურ სეპტიკურ მოდელზე მოპოვებული შედეგები მიუთითებს, რომ მიოკარდიუმის ენდოთელინის რეცეპტორების ანტაგონიზმი მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს კარდიალურ ფუნქციას და ენდოთელინით ამ რეცეპტორების სტიმულირება მიოკარდიუმის ფუნქციონირებას აუარესებს [106].

დადასტურებულია, რომ კორონარული სისხლის ნაკადი სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში დარღვეულია, რაც მიოკარდიული ლაქტატის პროდუქციის ზრდით არის განპირობებული. დღეისათვის აღიარებულია, რომ იშემიური მოვლენები სეფსისით ინდუცირებულ კარდიალურ დისფუნქციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ [107].

რიგ კვლევებში შესწავლილი იქნა კალციუმის როლი სეფსისთან ასოცირებულ მიოკარდიულ დისფუნქციაში. მიოკარდიუმის შეკუმშვაში კალციუმს კრიტიკული როლი ეკისრება. ყველა კონტრაქტილური გზა, რომელშიც კალციუმია ჩართული, შეიძლება უკავშირდებოდეს მიოკარდიულ დისფუნქციას. ნაჩვენებია კალციუმის ნაკადის მაქსიმალური შემცირება, ენდოტოქსემიის დროს. სეფსისთან ასოცირებულ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციური დარღვევების დროს მოშლილია კალციუმის შეწოვა, სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან კალციუმის გამოთავისუფლება და ქვეითდება კალციუმის არხების მგრძნობელობა.

მიოციტები და ენდოთელური უჯრედები ექსპრესირებს NOS-ის კონსტიტუციურ ფორმებს. სეფსისის პირობებში ინდუცირებული NOS-ის (iNOS) ექსპრესია, დიდი რაოდენობით NO-ს პროდუქციას იწვევს. iNOS-ის ექსპრესია ასოცირებულია TNF- α , IL-1, ანგიოტენზინ II და სხვა ციტოკინების სისტემურ პროდუქციასთან. კვლევებმა აჩვენა, რომ iNOS –ს ექსპრესია მნიშვნელოვნად გაზრდილია ინტაქტურ, მოცულობით გადატვირთულ გულში. iNOS-ს ექსპრესია და NO-ს პროდუქცია ასევე შეიძლება ინდუცირებული იყოს ex vivo კულტივირებული ნეონატალური ვირთაგვების ვენტრიკულური მიოციტების სტატიკური გაჭიმვით [108]. ეს მონაცემები მიუთითებს კარდიომიოციტებში მექანოსენსიტიური სასიგნალო გზის მონაწილეობაზე, რომელიც მოცირკულირე ზრდის ფაქტორებისა და ციტოკინებისგან დამოუკიდებლად მოქმედებს. მართლაც, კარდიომიოციტებს შეუძლიათ ფიზიკური ძალების ბიოქიმიურ სიგნალებად გარდაქმნა და შესაბამისი პასუხების გენერირება, რასაც შედეგად კუმშვითი ფუნქციის მწვავე ცვლილებები და კარდიომიოციტების ზომის, ფორმის და

გენების ექსპრესიის ხანგრძლივი, სტრუქტურული ცვლილებები მოჰყვება.

სეფსისის დროს, მიოკარდიული დისფუნქციის პათოგენეზში, NO-ს როლი რამდენიმე სხვადასხვა პოტენციურ მექანიზმს გულისხმობს. NO უშუალოდ თრგუნავს მიოკარდიულ კუმშვადობას. NO ასტიმულირებს ხსნად ფერმენტ გუანილატ ციკლაზას, რომელიც გუანოზინ ტრიფოსფატს (GTP), 3',5'-ციკლურ გუანოზინ მონოფოსფატად გარდაქმნის. კარდიულ მიოციტებში cGMP თრგუნავს კალციუმის ნელი შემაჯავალი ნაკადის, β -ადრენერგული სტიმულირებით განპირობებულ ზრდას და ამცირებს კუმშვადი აპარატის კალციუმისადმი აფინურობას. NO ფოსფოდიესთერაზას მეშვეობით, ასევე ამცირებს cAMP-ს და ცვლის პროტეინკინაზას აქტივობას და L ტიპის კალციუმის არსებს. NO ადენოზინტრიფოსფატის პროდუქციის დათრგუნვის მეშვეობით, იწვევს მიოკარდიუმის კუმშვადობის დარღვევას და მიოკარდიუმში მიტოქონდრიული რესპირაციის დათრგუნვას [109]. პროანთებითი ციტოკინების კარდიოდეპრესიულ აქტივობაში, როგორც ჩანს, ჩართულია iNOS, როგორც ადრეულ სტადიაზე β -ადრენორეცეპტორ-დამოუკიდებელი მექანიზმით, ისე გვიან სტადიაზე, iNOS-დამოკიდებული β -ადრენერგული სიგნალის ტრანსდუქციის დეფექტის გამო. NO-სა და მეორე თავისუფალ რადიკალ, სუპეროქსიდ ანიონს შორის ურთიერთქმედების შედეგად მძლავრი ოქსიდანტის – პეროქსინიტრიტის წარმოქმნა შეიძლება მეორადად განაპირობებდეს NO-ს უარყოფით გავლენას მიოკარდიუმის მუშაობაზე. პეროქსინიტრიტს ძლიერი ციტოტოქსიკურობა ახასიათებს. ნაჩვენები იქნა, რომ ის ნივთიერებები, რომლებიც პეროქსინიტრიტის დეკომპოზიციას აკატალიზებს, მიოკარდიუმის დისფუნქციის და ანთების პრევენციას ახდენს ენდოტოქსემიურ ვირთაგეგებში. მაღალი კონცენტრაციებით NO კარდიომიოციტების აპოპტოზს იწვევს [110].

იმედისმომცემმა ადრეულმა კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ სეპტიკურ პაციენტებში NOS-ის არასელექტიური ინჰიბიტორის, 546C88-ის მიერ NOS-ის, როგორც კონსტიტუციური, ისე ინდუციბელური იზოფორმების

ინჰიბირება, ვაზომოტორული ტონუსის და გაზრდილი SVR-ის ბალანსს აღადგენს და შედეგად, სისხლის წნევას ინარჩუნებს, ამდენად სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში ნორეპინეფრინის თერაპიის აუცილებლობას ხსნის ან ამცირებს [11]. სამწუხაროდ, მომდევნო კლინიკური კვლევები, რომლებშიც იგივე აგენტი უფრო ხანგრძლივი პერიოდით გამოიყენებოდა, შეწყვეტილი იქნა სამკურნალო ჯგუფში სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი ზრდის გამო. მკვლევართა მონაცემებით, 546C88 ჯგუფში აღინიშნებოდა კარდიოვასკულური სიკვდილიანობის წილის ზრდა და მულტიორგანული უკმარისობით გამოწვეული სიკვდილიანობის წილის შემცირება. გაუგებარი იყო, რატომ აჩვენა აღნიშნულმა კლინიკურმა კვლევამ ასე აშკარად საზიანო ეფექტი კარდიოვასკულურ ფუნქციაზე, თუმცა, როგორც აღმოჩნდა, სეფსისის დროს კარდიულ ფუნქციაზე NO-ს ზემოქმედება უფრო კომპლექსურია, ვიდრე, უბრალოდ, საზიანო, როგორც პირველად ვარაუდობდნენ [112]. ექსპერიმენტულ მოდელებზე ჩატარებული კვლევები მიუთითებს როგორც დადებით, ისე საზიანო ეფექტებზე. NO მნიშვნელოვან როლს თამაშობს კორონარულ ვაზომოტორიკაში და ფიზიოლოგიურ პირობებში ზემოქმედებს კორონარული სისხლის ნაკადის რეგულაციაზე. უფრო მეტიც, სეპტიკური შოკის მქონე ადამიანებში მიოკარდიუმის პერფუზია ნორმალურია ან გაზრდილი, შესაძლოა იმიტომ, რომ კორონარულ სისხლძარღვებში eNOS-ის მიერ NO-ს ბიოსინთეზი სასიკეთო გავლენას ახდენს, კერძოდ ეწინააღმდეგება ვაზოკონსტრიქციას, რომელიც ინდუცირებულია ანთებითი პროცესების დროს წარმოქმნილი სხვა ვაზომოტორული ნივთიერებების, მაგ: ენდოთელინის მიერ. მიიჩნევა, რომ iNOS-ის აქტივაციის შედეგად NO-ს ჭარბი სინთეზი მარცხენა პარკუჭს დიასტოლის დროს ავსების უნარს უნარჩუნებს, ანუ ადეკვატური რელაქსაციის შენარჩუნებით ხელს უწყობს დიასტოლურ ფუნქციას და კორონარული ვაზოდილატაციით გამოწვეულ მიოკარდიულ პერფუზიას ზრდის, როგორც ამას ადგილი აქვს მიოკარდიუმის იშემიის დაწყების წინ [113]. მართალია, NOS-ის დათრგუნვას სისტოლური კარდიალური ფუნქციის და ვაზომოტორული ტონუსის შესაძლო გაუმიჯობესება მოსდევს, მაგრამ ამავე დროს

NO-ს სასარგებლო ზემოქმედება დიასტოლურ ფუნქციასა და მიოკარდიულ პერფუზიაზე იკარგება. iNOS-ის სელექციური დათრგუნვა უფრო პერსპექტიული ჩანს, მაგრამ iNOS-ის ექსპრესიასა და მიოკარდიუმის კუმშვადობის დაქვეითებას შორის არსებული კავშირის პირდაპირი დამადასტურებელი მონაცემები არ არსებობს; უფრო მეტიც, NO-ს ინდუციბელურ პროდუქციას შეიძლება სასიკეთო ეფექტი ჰქონდეს მიოკარდიუმის მუშაობაზე; ენდოტოქსინით ინდუცირებული სეფსისის დროს მიოკარდიული ჰიპერაქტიურობა L-არგინინის ზემოქმედებით, რევერსიას განიცდის. ამიტომ, აღნიშნულ მოდელში NO-ს კარდიოპროტექტორული მოქმედება აქვს [114]. მიოკარდიული eNOS მნიშვნელოვან დამცავ როლს ასრულებს ენდოტოქსინით ინდუცირებულ მიოკარდიულ დისფუნქციასა და სიკვდილიანობაში. ამის დამადასტურებელი მონაცემები კარდიომიოციტ-სპეციფიკური eNOS-ის ჭარბი ექსპრესიის (NOS3TG) მქონე თაგვებზე ჩატარებული კვლევის შედეგად იქნა მოპოვებული. კარდიომიოციტებში ენდოტოქსინი იწვევს სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან Ca^{2+} -ის გამოთავისუფლებისა და უჯრედული კუმშვადობის უფრო მკვეთრად გამოსატულ დაზიანებას, ვიდრე NOS3TG კარდიომიოციტებში; ნაწილობრივ, ამის მიზეზი ენდოტოქსემიის დროს NOS3TG კარდიომიოციტებში სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში კალციუმის (Ca^{2+}) უფრო დიდი მარაგი და კალციუმის მიმართ მიოფილამენტების უფრო მაღალი სენსიტიურობაა [115]. ენდოტოქსინი ზრდის ქანგბადის რეაქტიული ფორმების პროდუქციას. ჭარბი NO ოქსიდაციურ სტრესს ამსუბუქებს, რაც ნაწილობრივ ენდოტოქსინის შეყვანიდან მცირე ხანში კარდიომიოციტებში ქსანთინოქსიდაზას (XO) აქტივობის დათრგუნვით მიიღწევა. მიოკარდიუმის ფუნქციასა და გადარჩენაზე კარდიომიოციტ NOS3-ის დამცავი ზემოქმედება პოლიმიკრობული სეფსისის ვირთავის მოდელზე ჩატარებული კვლევითაც დადასტურდა [116]. აღნიშნული შედეგები მიუთითებს, რომ მიოკარდიუმის კუმშვადობის გაძლიერებაზე (მაგ. კარდიალური NO-ს გაზრდით) ორიენტირებულ მკურნალობას მძიმე სეპტიკური შოკის კარდიოგენური ფორმის მქონე პაციენტებში, სიკვდილიანობის შემცირება შეუძლია.

NO-ს შესაძლო კარდიოდეპრესანტული ზემოქმედება	NO-ს შესაძლო კარდიოპროტექტორული ზემოქმედება
<p>პროტენკინაზას აქტივობისა და შემდგომ L ტიპის კალციუმის არხის ცვლილებები</p> <p>კალციუმის მიმართ მიოფობრილების რეაქტიულობის შემცირება</p> <p>ფოსფოდიესთერაზას მეშვეობით cAMP-ის შემცირება</p> <p>მიტოქონდრიული სუნთქვის პირდაპირი ინჰიბირება და ამის გამო მიოკარდიუმში ადენოზინ ტრიფოსფატის პროდუქციის დათრგუნვა</p> <p>ჟანგბადის რეაქტიულ ფორმებთან ურთიერთქმედებით და პეროქსინიტრიტის წარმოქმნით უჯრედული დაზიანების სტიმულაცია</p> <p>კარდიომიოციტებში აპოპტოზის ჩართვა</p>	<p>ვაზოდილატატორული ეფექტის შედეგად მიოკარდიული პერფუზიის გაზრდა</p> <p>თავისუფალი რადიკალების შედეგად იშემია-რეპერფუზიული დაზიანების შემცირება შემდეგი გზებით:</p> <p>თრომბოციტების აგრეგაციის შემცირება</p> <p>ენდოთელურ უჯრედებზე ლეიკოციტების ადჰეზიის შემცირება</p> <p>უჯრედული მემბრანების სტაბილიზაცია.</p> <p>მონაწილეობა ვენტრიკულურ დილატაციაში, რაც ფრანკ-სტარლინგის მექანიზმის ამუშავების საშუალებას იძლევა.</p> <p>NO-ს ანტიარითმიული თვისებები</p> <p>მაკროფაგების აქტივაცია, რაც ბაქტერიულ ლიზისს იწვევს.</p>

სურათი 4.

დებატები თემაზე, თუ რამდენად სასიკეთო ან საზიანოა NO-ს პროდუქციის დათრგუნვა და NOS-ის რომელი იზოფორმა უნდა იქცეს სამიზნედ, ჯერ კიდევ გრძელდება. შესაძლოა, NOS-ის ამა თუ იმ იზოფორმის ექსპრესირება დაზიანების ტიპზე იყოს დამოკიდებული. NOS-ის ჭეშმარიტად სელექციური ინჰიბიტორების აქტიური გამოყენებით NOS იზოფორმების უფრო მიზნობრივ და სელექციურ დათრგუნვას შესაძლოა სასარგებლო შედეგი მოჰყვეს სეფსისთან ასოცირებული მულტიორგანული დისფუნქციის მკურნალობაში.

სეფსისი ინფექციაზე სისტემური ანთებითი პასუხია, რომელიც შეიძლება სეპტიკურ შოკში გადაიზარდოს. ამ

უკანასკნელს ახასიათებს პერსისტირებადი ჰიპოტენზია, რასაც საფუძვლად უდევს სისხლძარღვთა რეზისტენტობის მაკონტროლებელი მექანიზმების მოშლა. სეფსისის დროს ჰიპოტენზია და ვაზო-ოკლუზია ქსოვილთა ადეკვატურ სისხლმომარაგებას აფერხებს, რაც ვლინდება პოლიორგანული უკმარისობით, შეუქცევადი პროგრესირების დროს კი მთავრდება ლეტალური გამოსავლით [117].

სეფსისს კლინიკურად ახასიათებს მძიმე მიკროვასკულური დისფუნქცია, რომელიც მიუხედავად სითხის მოცულობის აღდგენის და ინფექციის მეურნალობისა პერსისტირებს. ვაზოპრესორების საპასუხოდ ჰემოდინამიკური მაჩვენებლების ნორმალიზაციის შემდეგაც კი, მულტიორგანულ უკმარისობამდე მივლივართ. ექსპერიმენტთა შედეგები აშკარად მიუთითებს, რომ მიკროცირკულაციის მოშლას სეფსისის პათოგენეზში ცენტრალური ადგილი უჭირავს [118]. მიკროცირკულაციის მოშლის მექანიზმები განსხვავდება იმ მექანიზმებისგან, რომლებიც სისტემური ჰემოდინამიკური ცვლილებების განვითარებას უდევს საფუძვლად. არსებობს მოსაზრება, რომ სეფსისის დროს განვითარებული მიკროცირკულატორული დისფუნქცია მჭიდროდ უკავშირდება: ვაზოკონსტრიქტორებისა და ვაზოდილატატორების მიმართ არტერიოლების დაქვეითებულ მგრძობელობას, არტერიოლების გლუვკუნთოვანი უჯრედების ადრენერგული მგრძობელობისა და ტონუსის დაკარგვას, კაპილართა მომატებულ განვლადობას, რომელიც მიკროვასკულური ენდოთელური ბარიერის დარღვევით ვლინდება [119]. ენდოთელიუმის ზედაპირის ანტიადჰეზიური ფუნქციის დაკარგვა, კოაგულოპათიას და კაპილარული განვლადობის დარღვევებს ავითარებს [120].

ენდოთელიუმი სეფსისით გამოწვეული პათოლოგიური მოვლენების ძირითადი სამიზნეა. სეპტიკური შოკის პათოგენეზის დიდი ნაწილი ენდოთელური უჯრედების დაზიანებით აიხსნება. სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედები ერთერთი პირველთაგანია ორგანიზმის იმ უჯრედებს შორის, რომელიც მოცირკულირე ბაქტერიულ მოლეკულებთან კონტაქტში შედის. ენდოთელურ უჯრედებს გააჩნია მექანიზმები, რომელთა მეშვეობით ისინი ბაქტერიული პათოგენების სტრუქტურულ ნიმუშებს ცნობენ და შემდგომ

ანთებითი მედიატორების, მათ შორის, ციტოკინების, ქემოკინებისა და კომპლემენტის სისტემის პროდუქტების ექსპრესიას იწვევენ. ამ მედიატორების საპასუხოდ ენდოთელიუმი განიცდის სტრუქტურულ ცვლილებებს, როგორცაა შეშუპება, დეფორმაცია და აპოპტოზი [121].

ამ მექანიზმებით ირღვევა ენდოთელიუმის ბარიერული ფუნქცია. მძიმე სეფსისის დროს ენდოთელიუმის მომატებული განვლადობა კარდიოვასკულური ცვლილებების განვითარებული ნიშანია, რომლებიც მაღალი ავადობისა და ლეტალობის მნიშვნელოვანი ხელშემწყობია. ხშირად, ამ პროცესის გამანადგურებელი შედეგებია სითხის ექსტრავაზაცია, სისტემური სისხლძარღვოვანი ტონუსის მკვეთრი დაქვეითება და მიკროცირკულაციის კოლაფსი, რასაც დისტრიბუციულ შოკამდე, ფილტვებისა და თირკმლების მწვავე უკმარისობამდე მივყავართ [122].

სეფსისი კრიტიკულ ზემოქმედებას ახდენს ენდოთელიუმის მიერ რეგულირებულ სისხლძარღვის კედლის განვლადობაზე. ლიპოპოლისაქარიდები (LPS) იწვევენ ენდოთელური უჯრედების ციტოქინების რეკონსტრუირებას, რასაც სისხლძარღვთა კედლის მომატებული განვლადობა და კაპილარული ქონვა მოჰყვება. მწვავე ანთების ლოკალურ უბნებზე LPS-ის აღნიშნულ ზემოქმედებას განაპირობებს ენდოგენური პროანთებითი ციტოკინები: ინტერლეიკინ-1 (IL-1) და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- α (TNF α) [123]. არსებობს იმის დამადასტურებელი მონაცემები, რომ ენდოთელური განვლადობის LPS -ინდუცირებული ზრდა განპირობებულია უჯრედშორისი კავშირების წარმოქმნილი ადჰეზიური ცილების ფერმენტული გახლეჩვით [124]. უფრო მეტიც, ციტოკინებზე ენდოთელური უჯრედების პასუხი ხშირად შეუღლებულია უჯრედშიდა კალციუმის ზრდასთან, რაც უჯრედების შეკუმშვასა და სეპარაციას უკავშირდება. გარდა ამისა, ოქსიდაციური სტრესის გავლენით გააქტივებული რიგი ენდოთელური უჯრედები წარმოქმნის უანგბადის რეაქტიულ ნაერთებს (ROS), რომლებიც ანადგურებს სხვა ენდოთელურ უჯრედებს. In vitro კვლევებმა გამოავლინა სეფსისთან დაკავშირებული ფაქტორების: LPS და TNF α , ზემოქმედების საპასუხოდ ენდოთელური უჯრედების აპოპტოზური სიკვდილი

[125] ამის მიუხედავად, ენდოთელური უჯრედები ენდოტოქსინის ზემოქმედებისადმი ნაწილობრივ რეზისტენტულები არიან და სხვადასხვა მკვლევარმა ვერ შეძლო სეფსისის დროს ენდოთელური უჯრედების აპოპტოზის სარწმუნო დამადასტურებელი მონაცემების მოპოვება [126]. ყველა ზემოთმოყვანილი ცვლილება უჯრედულ დონეზე არის ენდოთელური ბარიერის რღვევა და ინტერსტიციულ არეში სითხისა და ცილების ექსტრავაზაცია, რაც კაპილარულ ჟონვადაა ცნობილი. ვასკულურ ჟონვას ჰიპოვოლემია მოჰყვება.

კლინიკურ კვლევებში შეისწავლეს შრატის დონე კრიტიკულად ავადმყოფ პაციენტებში და გამოიკვლიეს ანთებით მედიატორებსა და დაავადების სიმძიმის ინდექსებს შორის პოტენციური კორელაცია, ასევე სეფსისთან ასოცირებული ანთებითი მედიატორების ზემოქმედება ფილტვების ენდოთელიუმის მიერ Ang2-ის *in vitro* პროდუქციაზე. შრატის Ang2-ის დონე მნიშვნელოვნად იყო გაზრდილი მძიმე სეფსისის მქონე პაციენტებში, იმათთან შედარებით, ვისაც სისტემური ანთებითი პასუხის სინდრომი ან სეფსისი არ აღენიშნებოდა და დაავადების სიმძიმესთან კორელირებდა [127]. შრატის Ang2-სა და შრატის TNF α -ს შორის გამოვლენილი ძლიერი კორელაცია მიუთითებს, რომ შესაძლოა სეფსისის დროს Ang2-ს პროდუქციის რეგულირებაში TNF α მონაწილეობდეს. სხვადასხვა კლინიკურმა კვლევებმა გამოავლინა იმის დამადასტურებელი ფაქტები, რომ მძიმე სეფსისის მქონე პაციენტებში Ang1 და Ang2 ავადობისა და ლეტალობის ახალი ინფორმაციული ბიომარკერებია [128]. რუტინული სადიაგნოსტიკო და /პროგნოზული ტესტის სახით მოცირკულირე Ang2-ის გამოყენების მიზანშეწონილობის დასაბუთება დამატებით ფართო კლინიკურ კვლევებს მოითხოვს.

სხვადასხვა ტიპის უჯრედის, მათ შორის თრომბოციტების მიერ გამომუშავებული ნივთიერებების უკმარისობა შეიძლება იწვევდეს ვასკულური განვლადობის ცვლილებას, რასაც ვასკულური ჟონვა და ენდოთელიუმის მთლიანობის დარღვევა მოჰყვება. ნივთიერება S1P შეიძლება თერაპიულ სამიზნე მოლეკულად იქნეს გამოყენებული, რადგან ის ჩართულია სეფსისის განვითარებისა და პროგრესირებასთან დაკავშირებულ ბევრ პროცესში, როგორცაა ვასკულური

მთლიანობის რეგულაცია და სისხლძარღვოვანი ტონუსი და ციტოკინების სეკრეცია. S1P-ის გადამტანის, აპოლიპოპროტეინ M (ApoM) პლაზმური კონცენტრაციები მკვეთრად დაქვეითებული იყო სეპტიკურ პაციენტებში, ხოლო დაქვეითების ხარისხი დაავადების სიმძიმეს ასახავდა [129].

ვასკულური განვლადობის მეორე მძლავრი ფაქტორი, რომელიც ხელს უწყობს კაპილარული ჟონვის სინდრომს, ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორია (VEGF). სეფსისი ასოცირდება VEGF-ის მოციროკულირე დონის დრო-დამოკიდებულ ზრდასთან სეფსისის ცხოველურ და ადამიანის მოდელში. VEGF-ის ადენოვირუსით გამოწვეული ჭარბი ექსპრესია LPS-ის ტოქსიკურ ეფექტს აძლიერებს. სეპტიკურ პაციენტებში VEGF-ის მომატებული დონე დაავადების სიმძიმესა და ლეტალობასთან კორელირებდა. სხვა კვლევამ კი ხაინტერესო რამ გამოავლინა: მძიმე სეფსისის დროს VEGF-ის დონე მომატებული იყო, მაგრამ დაბალი იყო ლეტალური დასასრულის მქონე შემთხვევებში. VEGF-ის დაბალი კონცენტრაციები მძიმე ჰემატოლოგიურ დისფუნქციასთან იყო ასოცირებული, რაც შესაძლოა, მძიმე სეფსისის დროს VEGF-ის პროდუქციის დარღვევაზე მიუთითებდეს [130]. ძვლის ტვინიდან წარმოებული ადამიანის ენდოთელიუმის წინამორბედი უჯრედების (EPCs) მობილიზაცია და დიფერენციაცია დაზიანებული ენდოთელიუმის აღდგენის მექანიზმია. EPCs დიფერენცირდება, როგორც მოციროკულირე უჯრედები, რომლებსაც ვასკულური ენდოთელური უჯრედების მსგავსი უჯრედული ზედაპირული მარკერები აქვს, რომლებიც დაზიანების ადგილას ენდოთელიუმთან ადჰეზიას ახდენს და ვასკულოგენეზში მონაწილეობს. ფენოტიპური და ბიოლოგიური თვისებების მიხედვით ჰეტეროგენულობის მიუხედავად, EPCs კრიტიკული როლს ასრულებს ვასკულური ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში და მაკრო- და მიკროვასკულური აღდგენის პროცესში, როგორც ფიზიოლოგიურ, ისე პათოლოგიურ პირობებში. კლინიკური კვლევებით გამოვლინდა პერიფერიულ სისხლში EPCs-ის ზრდა დიაგნოზის ადრეულ სტადიაზეც და დემონსტრირებული იქნა, რომ სეპტიკურ პაციენტებში მოციროკულირე EPCs-ის რაოდენობა ორგანოების დისფუნქციის უკუპროპორციულია. მძიმე სეფსისი ენდოთელიუმის

წინამორბედი უჯრედების სისტემის სერიოზულ დაზიანებასთან ასოცირდება. ეს EPCs გამოისახება მომატებული რაოდენობით, პროანგიოგენური მედიატორების გაზრდილი კონცენტრაციებით და ამ უჯრედების დაქვეითებული პროლიფერაციით [131].

ახლახან ნაჩვენებია იქნა, რომ ენდოთელური გლიკოკალიქსი ჩართულია სეფსისით ინდუცირებულ მიკროცირკულატორულ დისფუნქციაში.

გლიკოკალიქსი სისხლძარღვთა სანათურის მხარეზე არსებული სტრუქტურაა, რომელიც პროტეოგლიკანებისა და გლიკოზამინოგლიკანებისაგან შედგება. ის იცავს ენდოთელიუმს პათოგენური შეტევებისგან და მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ვასკულურ ბარიერულ ფუნქციონირებაში, როგორც გამყოფი ზღვარი სისხლსა და ენდოთელიუმს შორის. ინტაქტური გლიკოკალიქსი მონაწილეობს სისხლის ნაკადით ენდოთელური უჯრედებზე განხორციელებულ საზიარო სტრესში, ხელს უწყობს ერთროციტების დინებას, აფერხებს ლეიკოციტებისა და თრომბოციტების ენდოთელიუმთან ადჰეზიას, ახდენს ცილების ტრანსვასკულურ გაჟონვას. მისი მოწყვლადობის გამო ენდოთელური გლიკოკალიქსი ადვილად განიცდის ცვლილებებს ჰიპოქსიის, TNF α -ს ზემოქმედების, დაჟანგული ლიპოპროტეინების ზემოქმედებით და სხვა არაფიზიოლოგიურ პირობებში. ენდოთელიუმიდან გლიკოკალიქსის ჩამოშლამ შეიძლება ხელი შეუწყოს სეპტიკურ პაციენტებში მიკროვასკულური დისფუნქციისა და შეშუპების განვითარებას. გლიკოკალიქსის ზომა მნიშვნელოვნად მცირდება სეფსისის დროს და შესაძლებელია მისი დეგრადაციის გვერდითი პროდუქტების სისხლში აღმოჩენა. კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფ სეპტიკურ პაციენტებზე დაკვირვება აჩვენებს, რომ ჩამოშლილი გლიკოკალიქსის შემადგენელ ნივთიერებათა პლაზმური დონე დაავადების სიმძიმესა და სიკვდილიანობასთან კორელირებს. ჰიალურონიდაზას ადმინისტრირება, რომელიც ნაწილობრივ შლის გლიკოკალიქსის შრეს, მიკროცირკულატორული პერფუზიის სეფსისით გამოწვეული ცვლილებების იმიტაციას იძლევა [132].

სეფსისის დროს მიკროცირკულატორული ცვლილებების ხასიათის თაობაზე მონაცემები ცხოველურ მოდელებში იქნა მოპოვებული ინტრავიტალური მიკროსკოპიისა და ლაზერული

დოპლეროგრაფიის გამოყენებით. აღმოჩენილია სისხლის დინების გაზრდილ ჰეტეროგენურობასთან ერთად პერფუზირებული კაპილარების რაოდენობის შემცირება და არაპერფუზირებული კაპილარების რაოდენობის მატება.

აღნიშნული ცვლილებები კაპილარებში შემდეგ ადამიანებშიც იქნა ნანახი [134]. პერფუზირებული კაპილარების რაოდენობის შემცირება და არაპერფუზირებული კაპილარების წილის ზრდა სისხლის ნაკადის გარეშე ან წყვეტილი ნაკადით გამოვლენილი იქნა იმ პაციენტებშიც კი, ვისაც სითხის მოცულობა აღდგენილი ჰქონდა და ადეკვატური არტერიული სისხლის ოქსიგენაცია და გულის წუთმოცულობა აღენიშნებოდა [135]. საყურადღებოა, რომ ეს დინამიკური პროცესია, რადგან კაპილარებში, რომლებშიც სისხლის ნაკადი დროის მოცემულ მონაკვეთში შეწყვეტილია, რამდენიმე წუთის შემდეგ შეიძლება პერფუზია აღდგეს [136].

მიკროცირკულატორული პერფუზია სეფსისის დროს მნიშვნელოვნადაა დარღვეული რამდენიმე ხელშემწყობი ფაქტორის გამო: ერთროციტების დეფორმაბელურობის დაქვეითება გაზრდილ ვისკოზურობასთან ერთად; დაქვეითებული დეფორმაბელურობისა და გაზრდილი აგრეგაციის უნარის მქონე გააქტივებული ნეიტროფილების დონის მომატება ადჰეზიური მოლეკულების ჭარბი პროდუქციის გამო; სისხლის შემადგებელი ფაქტორების კასკადის გააქტივება ფიბრინის ჩალაგებით და მიკროთრომბების ფორმირებით; აზოტის ოქსიდის მიერ ვასკულური აუტორეგულატორული მექანიზმების დისფუნქცია და გაძლიერებული ფუნქციური არტერიოვენოზური შუნტირება მიკროცირკულაციაში [136]. ეს ფაქტორები იწვევს ქსოვილთა დიზოქსიას ჟანგბადის მიკროცირკულატორული მომარაგების დარღვევიდან (და/ან მიტოქონდრიული დისფუნქციიდან) და სეფსისის პროგრესირებიდან ორგანოთა მრავლობით უკმარისობამდე [137].

სისხლის მიკროცირკულაციური დინება დამოკიდებულია ერთროციტების დეფორმაციის უნარზე: სისხლის წითელი უჯრედების (RBCs) უნარზე, შეიცვალოს ფორმა და კაპილარებს შორის პენეტრირდეს. სხვადასხვა კვლევებმა აჩვენა, რომ RBC შეცვლილი მოფროლოგია და რეოლოგია (აგრეგაცია და დეფორმაბელურობა) სეპტიკური შოკის, როგორც ცხოველურ

მოდელში ისე სეფსისის მქონე პაციენტებში [138]. შოკის რეფრაქტორული სტადიის დროს თითქმის ყველა ერთროციტი დაკბილული კიდების მქონე სფეროს ფორმას ღებულობს. სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტების სისხლის ნაცხის ოპტიკური მიკროსკოპით გასინჯვით შეინიშნებოდა არანორმალური ერთროციტების გაზრდილი რაოდენობა, მათ შორის ექინოციტური და სფეროექინოციტური ტრანსფორმაციები, რომლებიც ასოცირებული იყო მომატებულ აგრეგაციასთან, დაქვეითებულ დეფორმაბელურობასთან სტომატოციტურ ერთროციტებში და ექინოციტების შემცველი სისხლის ჭარბი ვისკოზურობა [139]. ერთროციტების დეფორმაბელურობის ცვლილებას შესაძლოა რამდენიმე ფაქტორი განაპირობებდეს, ესენია: უჯრედშიდა კალციუმის გაზრდილი რაოდენობა, ატფ-ის შემცირებული კონცენტრაცია, აზოტის ოქსიდის ზეგავლენა ერთროციტების მემბრანის დენადობაზე და ერთროციტების მემბრანაში სიალის მჟავის შემცველობის კლება [140]. ჟანგბადის რეაქტიული ფორმების (ROS) ჭარბი პროდუქცია, ანტიოქსიდანტური დაცვის დაქვეითება და ოქსიდაციური სტრესის განვითარება, რაც ანთებითი პროცესების დამახასიათებელია, ასევე ხელს უწყობს ერთროციტების დეფორმაბელურობის ცვლილებას [141-142]. სუპეროქსიდ ანიონს შეუძლია ერთროციტების მემბრანული ცილების (bend 3 და სპექტრინის) დეგრადაცია გამოიწვიოს ახალი ცილების bend-ების წარმოქმნით. მემბრანული ცილების აღნიშნულმა რეორგანიზაციამ შესაძლოა, ერთროციტების დეფორმაბელურობის შემცირება განაპირობოს [143].

ერთროციტების დეფორმაბელურობის ზემოთაღნიშნული ცვლილებები აზიანებს ერთროციტების მიერ მიკროცირკულაციის მოდულირების უნარს, ეს უკანასკნელი ჟანგბადის ტრანსპორტთან ერთად ერთროციტების მნიშვნელოვან დამატებით ფუნქციად არის მიჩნეული. ნიშანდობლივია, რომ ერთროციტები ჟანგბადის დეფიციტის მქონე გარემოში პერფუზიას ისეთი ვაზოდილატატორების გამოთავისუფლებით არეგულირებენ, როგორცაა აზოტის მჟავა (NO) და ატფ [144]. სეპტიკურ პაციენტებში ერთროციტების რეოლოგია და მიკროცირკულაცია ცოტა მკვლევარს თუ აქვს შესწავლილი. ერთროციტების რეოლოგიური ცვლილებები

სეფსისის დროს იწვევს მიკროვასკულური ნაკადის შემცირებას, ლოკალური შემდგომი ქსოვილოვანი იშემიის განვითარებით და საბოლოოდ მულტიორგანული უკმარისობით. ერთროციტების დეფორმაბელურობის გაუარესება სეპტიკურ პაციენტებში პროგნოზულად მძიმე გამოსავალთან არის ასოცირებული [145, 146].

დაქვეითებული დეფორმაბელურობის გარდა, მძიმე სეფსისისთვის ძალზე დამახასიათებელია ერთროციტების რაოდენობის შემცირება და ანემიის განვითარება. ანემიის ეტიოლოგია ამ შემთხვევაში მულტიფაქტორულია და მოიცავს შეცვლილ ერთროპოეზს (ერთროიდიული წინამორბედი უჯრედების აპოპტოზი და ერთროპოიეტინის შემცირებული კონცენტრაცია მოცემული ჰემატოკრიტისთვის) . ერთ-ერთი ძირითადი მიზეზი, სავარაუდოდ, მოცირკულირე სისხლიდან ერთროციტების გაძლიერებული კლირენსია [147, 148]. ციტოზოლური Ca^{2+} -ის ჭარბი აქტივობა (რაც შეიძლება PGE2-ით გააქტივებული, Ca^{2+} -ისთვის განვლადი კათიონური არხების გავლით უჯრედში კალციუმის შესვლით იყოს განპირობებული) ჩართავს ერთროციტების სუიციდურ სიკვდილს (ერიპტოზს), რომელსაც ერთროციტების შეჭმუხვნა და უჯრედის მემბრანული ფოსფოლიპიდების დეზორგანიზაცია ახასიათებს, რასაც ერთროციტების ზედაპირზე ფოსფატიდილსერინის ექსპოზიცია მოჰყვება [149]. ასეთ ერთროციტებს სისხლძარღვის კედლებთან ადჰეზია შეუძლიათ, ან შესაძლოა მათი შთანთქმა ფოსფატიდილსერინის რეცეპტორებით აღჭურვილი მაკროფაგების მიერ. ერიპტოზული ერთროციტების სისხლძარღვის კედლებთან ადჰეზიამ შეიძლება მიკროცირკულაციის დარღვევა გამოიწვიოს [150]. ცერამიდების ფორმირება, უჯრედული Ca^{2+} -ის აკუმულირების მსგავსად ასტიმულირებს ერიპტოზს. ცერამიდების პროდუქცია შესაძლებელია მჟავა სფინგომიელინაზას მიერ მემბრანული სფინგომიელინიდან [151]. სფინგომიელინაზა ფერმენტია, რომელსაც თრომბოციტების აქტივაციის ფაქტორი ასტიმულირებს. შესაძლოა, ის ასრულებდეს იმ მნიშვნელოვანი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის როლს, რომელსაც სეფსისის დროს ანემიასა და მიკროცირკულაციის დარღვევასთან მივყავართ [152].

რეოლოგიური თვისებების მხრივ მიკროცირკულაციას ჰეტეროგენურობა ახასიათებს სხვადასხვა ორგანოსა და ქსოვილში. სისხლის დინების ჰეტეროგენურობა უზრუნველყოფს ჟანგბადის ადეკვატურ მიწოდებას ქსოვილების მეტაბოლურ მოთხოვნათა შესაბამისად. მეორე მხრივ, ეს ცალკეულ მიკროცირკულაციურ ერთეულებს უფრო მგრძობიარეს ხდის სეფსისის დროს ჰიპოქსიით მიყენებული დაზიანებების მიმართ. ამას გარდა, თითქმის ყველა სისხლძარღვის ზედაპირების კაპილარული pO₂ და ჰემოგლობინით გაჯერება არტერიულ სიდიდეებთან შედარებით მნიშვნელოვნად შემცირებულია. მიკროვასკულური ჰემატოკრიტი სისტემურ ჰემატოკრიტზე უფრო დაბალია. ამ შემცირების მიზეზი ფერეუსის ეფექტია, რომელიც სისხლძარღვის ცენტრის ახლოს ერთროციტების აქსიალურ მიგრაციას განაპირობებს და შედეგად ერთროციტებისა და პლაზმური სინქარების დიფერენციაციას იწვევს [153, 154]. ყველა ზემოაღნიშნული თავისებურების გამო მიკროცირკულაციის იოლად დაზიანებადი სეგმენტები ჰიპოქსიური დაზიანებისკენ უფრო მიდრეკილი ხდება. შესაძლო პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი, რომელიც სეფსისისათვის დამახასიათებელ ნიშანს – ქსოვილების მიერ ჟანგბადის ექსტრაქციის დარღვევას უდევს საფუძვლად, ორგანოთა სისხლძარღვოვან ქსელში იოლად დაზიანებადი მიკროცირკულატორული ერთეულების გათიშვაა, რაც არტერიულიდან ვენურ სისტემაში ჟანგბადის ტრანსპორტირებისას შუნტის წარმოქმნას უწყობს ხელს და ამით მიკროცირკულაცია ჰიპოქსემიური რჩება. მიკროვასკულური ცვლილებები უშუალოდ აზიანებს ქსოვილთა ოქსიგენაციას, რაზეც ლაქტატისა და NADH დონეები მიუთითებს [155, 156].

სეფსისის დროს მიკროვასკულური დისფუნქციის პათოგენეზში ასევე შესაძლოა გადამწყვეტ როლს ასრულებდეს კოაგულაციის გააქტიურება, რაც განაპირობებს მიკროვასკულატურაში თრომბინის დეპონირებასა და პერფუზირებული კაპილარების რაოდენობის შემცირებას. TNF and IL-1 ზემოქმედებს ენდოთელურ უჯრედებზე და თრგუნავს თრომბომოდულინის, ანტითრომბინ-III, ქსოვილოვანი პლაზმინოგენის აქტივატორის (PA) და ჰეპარინ სულფატის

პროდუქციას, რაც იწვევს პლაზმინის ფორმირებასა და ფიბრინოლიზის ბლოკირებას. მაშინ, როდესაც სეფსისის დროს ვასკულური ენდოთელიუმი ზიანდება, ენდოთელური თრომბოზოიდული დონე მნიშვნელოვნად მცირდება, ასევე ქვეითდება ორგანიზმის უნარი, C- ცილა ანტითრომბული, პროფიბრინოლიზური და ანთების საწინააღმდეგო თვისებების მქონე აქტივირებულ C ცილად (APC) გარდაქმნას. APC-ს ძირითადი ეფექტი Va და VIII ფაქტორების ინაქტივაციის გზით თრომბინის პროდუქციის შემცირებაა. რიგმა კვლევებმა აჩვენა, რომ C ცილის დონე მძიმე ინფექციის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად დაქვეითებულია [157]. ასევე გამოვლინდა, რომ C ცილის ღრმა უკმარისობა სეპტიკურ პაციენტებში ადრეულ სიკვდილიანობასთანაა ასოცირებული, რასაც მეტწილად რეფრაქტული შოკი და პოლიორგანული უკმარისობა იწვევს [158]. იმის დადასტურება, რომ მძიმე სეფსისის მქონე ავადმყოფებში APC-ს ეგზოგენური ადმინისტრირება გამოსავალს აუქმობს, ვერ მოხერხდა [159].

აქტივირებული ენდოთელური უჯრედები კოაგულაციის მექანიზმზე ალტერნატიული გზითაც მოქმედებენ. ისინი გამოიმუშავენ ვილენბრანტის ფაქტორს, რომელსაც გადამწყვეტი გავლენა აქვს თრომბოციტების ადჰეზიასა და აქტივაციაზე და აგრეთვე ახდენენ უჯრედულ მემბრანაზე E და P სელექტინების მსგავსი აგლუტინაციური ცილების ჭარბ ექსპრესიას, რაც თრომბოციტებისა და მონოციტების ენდოთელიუმთან ადჰეზიას ასტიმულირებს [160].

ზემოაღწერილ დარღვევათა შედეგია მიკროთრომბების ფორმირება, რომელთაც კაპილარების მიკროცირკულაციისა და სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანი ორგანოების პერფუზიის შეცვლა შეუძლიათ. ეს ცვლილებები, რომლებსაც კლინიციისტები დისემინირებულ ინტრავასკულურ კოაგულაციას (DIC) უწოდებენ, ჩვეულებრივ ასოცირებულია პოლიორგანულ დისფუნქციასთან და მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორია [161, 162]. აქ უნდა ვახსენოთ NO-ს ანტითრომბული როლიც. სისხლძარღვის სანათურში გამოთავისუფლებული NO თრომბოციტების აგრეგაციისა და ადჰეზიის მძლავრი ინჰიბიტორია. NO ასევე თრგუნავს სისხლძარღვის კედელთან ლეიკოციტების ადჰეზიას, ხელს უშლის ლეიკოციტის

ადჰეზიური მოლეკულის CD11/CD18 უნარს, ადჰეზიური კავშირი წარმოქმნას ენდოთელური უჯრედის ზედაპირთან, ან თრგუნავს ლეიკოციტებზე CD11/CD18 ექსპრესიას. NO ამცირებს ქსოვილოვანი ფაქტორის (TF) პროდუქციას და მის ჭარბ ექსპრესიას ენდოთელიუმზე [163, 164].

სეფსისის დროს ელექტრული კომუნიკაცია ენდოთელურ უჯრედებს შორის შეიძლება შეიცვალოს. ნორმალურ პირობებში, ქსოვილების ადეკვატური, მეტაბოლიზმის შესაბამისი პერფუზია ხორციელდება უკუკავშირის გზით პერივასკულური ნერვების მეშვეობით და ენდოთელურ უჯრედებს შორის ინფორმაციის ტრანსმისიით, რაც კაპილარულ ქსელსა და არტერიოლებს შორის ელექტრულ კომუნიკაციას უზრუნველყოფს – ე. წ. კონდუქტორული ვაზომოტორული რეაქცია [165]. არტერიოლებში მემბრანათა ელექტრული ცვლილებები შეკავშირებულია პასუხებთან კაპილარულ სეგმენტებში. კაპილარებში ელექტრული სიგნალის გატარების გზა, როგორც ჩანს ენდოთელიუმზე გადის, ხოლო არტერიოლების ქსელში – ენდოთელიუმის ან გლუგუკუნთოვანი უჯრედების შრეებზე. ეს შეკავშირება შესაძლებლობას უქმნის ენდოთელიუმს ან გლუგ კუნთში აღმოცენებულ ელექტრულ იმპულსებს, ძლიერი ვაზომოტორული რეაქცია გამოიწვიოს სისხლძარღვის მთელი, შედარებით გრძელი სეგმენტის გასწვრივ და კოორდინირებული ვაზოდილატაცია ან ვაზოკონსტრიქცია უზრუნველყოს [166]. ვარაუდობენ, რომ სისხლძარღვოვანი უჯრედების კომუნიკაცია ერთერთ გადაწყვეტ როლს თამაშობს მიკროვასკულური სისხლის ნაკადის კონტროლის კოორდინირებაში [167].

ეს მონაცემები გვკარნახობს, რომ მიკროვასკულური დისფუნქციის განვითარებაში მრავალი მექანიზმი ჩართული. ზემოაღნიშნული მიკროცირკულაციური ცვლილებები იწვევს მიკროვასკულური ქსელის სამივე ფუნქციური ელემენტის: არტერიოლების, კაპილარებისა და ვენულების დაზიანებას. არტერიოლები ვაზოკონსტრიქტორების მიმართ პიპორეაქტიულია და კატექოლამინების მომატებული კონცენტრაციის მიუხედავად დილატაციას განიცდის, პერფუზირებული კაპილარების რაოდენობა მცირდება, ხოლო ვენულებში ადგილი აქვს ობსტრუქციას სეკვესტრირებული ნეიტროფილებით [168, 169].

სეფსისის დროს მიკროცირკულაციის დაზიანება სამ სტადიად ხდება:

1. კომპენსირებული ანუ ადრეული შექცევადი სტადია;
2. პროგრესირებადი ანუ გარდამავალი სტადია;
3. რეფრაქტორული ანუ შეუქცევადი სტადია.

პირველ სტადიას ინტრავასკულური სისხლის მოცულობის შემცირების საპასუხოდ პრეკაპილარული არტერიოლებისა და პოსტკაპილარული ვენულების ვაზოკონსტრიქცია ახასიათებს. ეს რეაქცია დაკავშირებულია სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტივებასთან და სისტემური სისხლის წნევის შენარჩუნებას ემსახურება. ინტრავასკულურად სითხის შემოდინებასა და გადინებას განაპირობებს მიკროვასკულურ და ინტერსტიციულ სივრცეებს შორის ჰიდროსტატიკური და ონკოზური წნევის გრადიენტები. პრეკაპილარული ვაზოკონსტრიქცია მიკროვასკულურ ჰიდროსტატიკურ სისხლის წნევას ამცირებს და ინტერსტიციალური სივრციდან მიკროვასკულურ სივრცეში ცილებისგან თავისუფალი სითხის შემოდინებას უწყობს ხელს. ეს მოვლენა ცნობილია, როგორც „ტრანსკაპილარული შევსება“ [170]. სითხე ექსტრავასკულური სივრციდან ინტრავასკულურში წაინაცვლებს. სეპტიკური შოკის შეუქცევად ფაზაში გადასვლის ნიშანი ენდოგენური კონსტრიქტორების მიმართ ვაზომოტორული რეაქტიულობის დაკარგვაა. სიმპატიკური ნერვული სისტემის პერსისტული აქტივაციისა და მოცირკულირე ვაზოკონსტრიქტორების მაღალი კონცენტრაციების მიუხედავად ადგილი აქვს პრეკაპილარული სფინქტერების პათოლოგიურ ვაზოდილატაციას [171].

პლაზმური ალბუმინის კონცენტრაციის დაქვეითება, როგორც ჩანს, სეფსისის დროს პაციენტის მდგომარეობის გაუარესებას ასახავს. ჰიპოალბუმინემია განპირობებულია ექსტრავასკულურ სივრცეში ალბუმინის რედისტრიბუციით და ტრანსკაპილარული შევსებისა და სითხის გადასხმით გამოწვეული განზავებით, ასევე ღვიძლის მიერ ალბუმინის პროდუქციის შემცირებით (ამ უკანასკნელის მიზეზი ღვიძლის მიერ უპირატესად მწვავე ფაზის ცილების – გლობულინების, ფიბრინოგენისა და ჰაპტოგლობინის სინთეზზე გადართვაა) [172, 173]. მიუხედავად ამისა, შრატის ალბუმინის დონის შემცირებას

ინტრავასკულური კოლოიდ-ოსმოსური წნევის ცვლილება და შეშუპების განვითარება ყოველთვის არ მოჰყვება, რადგან შემცირებული ალბუმინი მწვავე ფაზის ცილებით კომპენსირდება [174].

აშკარაა, რომ სეფსისით ინდუცირებული მიკროვასკულური ცვლილებები, უჯრედულ მეტაბოლურ ცვლილებებთან და კერძოდ მიტოქონდრიულ დისფუნქციასთან ერთად მნიშვნელოვან როლს თამაშობს მძიმე სეფსისის დროს პოლიორგანული უკმარისობისა და ლეტალური გამოსავლის განვითარებაში. მიუხედავად ამისა, უნდა აღინიშნოს, რომ მეტაბოლურ ცვლილებათა კავშირი სისტემურ ცვლადებთან (მაჩვენებლებთან) და გამოსავალთან ჯერ კიდევ არ არის ზუსტად განსაზღვრული. ზოგიერთი კლინიკური კვლევის შედეგები გვიჩვენებს, რომ მიკროცირკულატორული ცვლილებები მძიმე სეფსისის დროს გამოსავლის უფრო ძლიერი პროგნოზული ფაქტორია, ვიდრე სისტემური ჰემოდინამიკური მაჩვენებლები [175]. პაციენტის გადარჩენის შანსი მნიშვნელოვნად კლებულობს პერფუზირებული მიკროსისხლძარღვების წილის მკვეთრ შემცირებასთან ერთად [176]. სეფსისის ადრეულ პერიოდზე ფოკუსირებული მულტივარიაბელური ანალიზის თანახმად პერფუზირებული მიკროსისხლძარღვების წილი და ლაქტატის დონე პაციენტის გადარჩენის შანსის დამოუკიდებელი პროგნოზული ფაქტორებია. ლეტალური გამოსავლის მქონე პაციენტების შემთხვევაში ადრეული მიკროცირკულატორული ინდექსების უფრო გამოსატული დაზიანება (სისხლის ნაკადის შემცირებული სიჩქარე და ჰეტეროგენური პერფუზია) აღინიშნებოდა [177]. იგივე ადრეული ინდექსების, სისხლის ნაკადის სიჩქარისა და ჰეტეროგენულობის დარღვევა უფრო მკვეთრად იყო გამოსატული სისტემური კარდიოვასკულური დისფუნქციის სიმძიმის ზრდასთან ერთად (დაქვეითებული არტერიული წნევა ან ვაზოპრესორების გაზრდილი საჭიროება) [178]. სხვა კვლევებში პერფუზირებული კაპილარების წილი, ასევე ჰეტეროგენური ინდექსი, მაგრამ არა სისხლის ნაკადის სიჩქარე პერფუზირებულ კაპილარებში, ასოცირებული იყო დაავადების გამოსავალთან. უფრო მეტიც, მიკროცირკულატორული ცვლილებები სწრაფად უმჯობესდებოდა იმ პაციენტებში, ვინც ცოცხალი გადარჩა და

დარღვეული რჩებოდა ლეტალური გამოსავლის მქონე პაციენტებში [179, 180].

ჩატარებულ კლინიკურ კვლევაში (ორთოგონალური პოლარიზაციის სპექტრული ვიზუალიზაციის ტექნიკის გამოყენებით) მიკროცირკულაციის მოშლა ერთადერთი დისკრიმინაციული ფაქტორი იყო სეპტიკური შოკის მქონე იმ პაციენტებს შორის, ვინც გადარჩა ან ვინც დაიღუპა მულტიორგანული უკმარისობით; ჰემოდინამიკური მაჩვენებლები ორივე ჯგუფში ერთნაირი იყო. ორგანოთა უკმარისობა გამოწვეული იყო მიკროცირკულაციის დარღვევისა და მიტოქონდრიული დისფუნქციის ერთობლიობით, რაც დიზოქსიას განაპირობებდა. ცნობილია, რომ სეფსისის დროს ჭარბად წარმოქნილი NO მიტოქონდრიულ სუნთქვას თრგუნავს, რაც NO-ს ზემოქმედების დროისა და დათრგუნული მიტოქონდრიული კომპლექსის მიხედვით შექცევით ან შეუქცევად ხასიათს ღებულობს [181].

ვაზოპლევია – პერსისტული და შეუქცევადი ჰიპოტენზია, სეპტიკური შოკისთვის დამახასიათებელი კარდიოვასკულური ცვლილებების პათოგენეზში საკვანძო ასპექტად და პაციენტთა ლეტალობის საკვანძო ფაქტორად მიიჩნევა. ეს ვაზოდილატატორული შოკის ფორმაა, რომელსაც გულის გაზრდილი წუთმოცულობისა და სითხის მოცულობის ადეკვატური აღდგენის მიუხედავად, დაქვეითებული სისტემური არტერიული წნევა ახასიათებს; ამ დროს აღინიშნება სისტემური ვასკულური რეზისტენტობის მკვეთრი დაქვეითება, რაც ვაზოკონსტრიქტორების მიმართ ვასკულური ჰიპორეაქტიულობის შედეგია. ამ უკანასკნელის დროს შეუძლებელი ხდება სისხლის არტერიული წნევის გაზრდა ვაზოპრესორების მაღალი ინფუზიის მიუხედავად [182, 183]. ვასკულურ ჰიპორეაქტიულობას კლინიკურად ის ადასტურებს, რომ სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში სითხის მოცულობის აღდგენის შემდეგ, ენდოგენური და ეგზოგენური კატექოლამინების მომატებული კონცენტრაციებისა და რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის მაქსიმალური აქტივაციის მიუხედავად ჰიპოტენზია პერსისტირებს [184]. ვასკულურ ჰიპორეაქტიულობასთან ასოცირებული პერსისტული და შეუქცევადი ჰიპოტენზია მძიმე სეფსისის დროს სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი დამოუკიდებელი

პროგნოზული ფაქტორია. სისხლძარღვთა ტონუსზე კონტროლის დაკარგვა კომპლექსური, მულტიფაქტორული მექანიზმით ხდება და ვაზოკონსტრიქტორებსა და ვაზოდilatატორებს შორის მკვეთრად დარღვეულ ბალანსს გულისხმობს [185].

ვასკულური რეზისტენტობის საკვანძო მოდულატორი აზოტის ოქსიდია (NO). ფიქრობენ, რომ NO კრიტიკულ როლს თამაშობს სეფსისის პათოგენეზში. სეპტიკური შოკის დროს NO-სა და პეროქსინიტრატის (ONOO-) ჭარბი რაოდენობა სხვა ფაქტორებთან ერთად ჰიპოტენზიის გვიანი ფაზის, ვაზოპლეგიის, უჯრედული სუნთქვის დათრგუნვის, აპოპტოზის, ლაქტატაციდოზის და მულტიორგანული დაზიანების მედიატორებია. NO პროდუცირდება L-არგინინისგან აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) მიერ [186, 187].

NO-ს პროდუქცია შეიძლება მოკლე პერიოდის მანძილზე მკვეთრად გაიზარდოს, რაც ანთებით პროცესის ნაწილია. აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინდუციბელური ფორმა (iNOS) საჭიროებისამებრ ექსპრესირდება და მის აქტივაციას რამდენიმე საათი სჭირდება; დროის ხანგრძლივობა ორგანოსა და სახეობაზე დამოკიდებული [188].

iNOS-ს აქტივაციის შედეგად NO-ს ჭარბი პროდუქცია აღმოჩენილ იქნა, როგორც სეფსისის ცხოველურ მოდელებში, ისე სეპტიკურ პაციენტებში. iNOS ის მიერ NO-ს მომატებული სინთეზი გავლენას ახდენს როგორც სეფსისის დროს ჰიპოტენზიასთან ასოცირებული ვასკულური რელაქსაციის, ისე ვაზოპრესორი კატექოლამინების მიმართ დაბალი რეაქტიულობის განვითარებაზე [189].

ვასკულური NO გლუვკუნთოვან უჯრედებში ხსნადი გუანიდილ ციკლაზას სტიმულირებითა და ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) გაზრდით ყველა ტიპის სისხლძარღვების დილატაციას იწვევს [190]. NO-ს ვაზოდilatატორული ეფექტი ფართოდ არის შესწავლილი. მაგალითად, ენდოტოქსემიური ვირთაგვების იზოლირებულ სისხლძარღვებში ნორეპინეფრინის მიმართ ვასკულური რეაქტიულობა მკვეთრად იყო შეცვლილი. თუმცა NOS ინჰიბიტორები, როგორცაა NG-მონომეთილ-L-არგინინი (LNMMMA) ან მეთილენის ლურჯი, ნორეპინეფრინის მიმართ

ვასკულურ რეაქტიულობას მთლიანად აღადგენს, ენდოთელიუმის არსებობა-არარსებობისგან დამოუკიდებლად [191].

iNOS-ს დათრგუნვასა და NO სკავენგირებაზე ორიენტირებულმა კვლევებმა სეფსისის ცხოველურ მოდელებში დაავადების გამოსავლის გაუმჯობესება აჩვენა. მიუხედავად ამისა, iNOS-დეფიციტურ ვირთაგვებზე ჩატარებულმა სხვა კვლევებმა და NOS-ს ინჰიბიტორების გამოყენებით ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევებმა სამკურნალო ჯგუფებში გაუმჯობესება ვერ გვიჩვენა და ზოგიერთ შემთხვევაში გაზრდილი სიკვდილიანობაც კი გამოავლინა და კვლევამ სეფსისის დროს iNOS-ის სელექციური ინჰიბირების დადებითი ეფექტი აჩვენა [192]. აღნიშნული ინჰიბირება სეპტიკურ ვირთაგვებში ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ ვაზოდილატაციასთან ასოცირებულ მნიშვნელოვანი ვასკულური ფუნქციის შენარჩუნებას განაპირობებდა და ხელს უშლიდა ჰიპოტენზიის განვითარებას და ამცირებდა მეტაბოლური დარღვევების სიმძიმეს. ცხოველებზე in vivo კვლევებმა აჩვენა, რომ iNOS-ის სელექციური ინჰიბირება სეფსისით ინდუცირებულ თირკმლის მწვავე დაზიანებას ამსუბუქებს [193].

iNOS-ის კონსტიტუციური ფორმების ფუნქციური სტატუსი სეფსისით ინდუცირებულ ვასკულურ ცვლილებებში ბოლომდე გარკვეული არ არის. ექსპერიმენტულმა კვლევებმა გამოავლინა კონსტიტუციური NOS-ის აქტივობის შემცირება, რაც ენდოტოქსემიასა და ექსპერიმენტული სეფსისის დროს ენდოთელიუმდამოკიდებული რელაქსაციის დარღვევას მოჰყვება, შესაძლოა, კონსტიტუციური NOS-ის mRNA-ს ნახევარ-სიცოცხლის ციკლინებით ან ჰიპოქსიით ინდუცირებული შემოკლების შედეგად ან კალციუმის მობილიზაციის ცვლილების შედეგად. სხვა კვლევებმა აჩვენა ენდოთელიური – NO-ს ჭარბი პროდუქცია დაუყოვნებლივ ენდოტოქსინის ადმინისტრირების შემდეგ. აღსანიშნავია, რომ კვლევის შედეგების თანახმად, ცეკალური ლიგაციის და პერფორაციის ფონზე განვითარებული სეფსისის დროს NO-ს ჭარბი პროდუქცია არა iNOS-ის, არამედ eNOS-ის გააქტივების შედეგი იყო [194].

iNOS დონე სეფსისის გვიან სტადიებზე ქვეითდება, შესაბამისად, შეისწავლეს NO-ს წყაროების სავარაუდო როლი, კერძოდ, nNOS-ს როლი და აღმოაჩინეს, რომ სეფსისის დროს ვასკულურ ქსოვილში ადგილი აქვს როგორც nNOS-ს, ისე სხნადი გუანილატ ციკლაზას ჭარბ ექსპრესიას; ეს ცილა ფიზიკურად ურთიერთქმედებს და nNOS-ს დაბლოკვა ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის პროდუქციას თრგუნავს. nNOS-ს იზოენზიმის სელექციური დათრგუნვა ადადგენს ვაზოკონსტრიქტორების მიმართ რეაქტიულობას [195]. nNOS-ს დელეცია ხელს უშლის სეპტიკური ვირთაგვების ჩონჩხის კუნთში ვაზოდილატაციის განვითარებას. ცხვრის სეფსისის მოდელში nNOS-ის დათრგუნვა მნიშვნელოვნად აქვეითებს მძიმე ჰიპოტენზიას, რომელიც რეზისტენტულია სითხის მოცულობის აგრესიული აღდგენის მიმართ და აუმჯობესებს დაზიანებულ მიოკარდიულ კუმშვადობას. ამიტომ, nNOS-ის (და შესაძლოა სხნადი გუანილატ ციკლაზას) ინჰიბირება შეიძლება ღირებულ ალტერნატივას წარმოადგენდეს სეფსისის გვიან სტადიებზე ვაზოპრესორული აგენტების ეფექტიანობის აღსადგენად და ვასკულური დისფუნქციის შესამსუბუქებლად [196]. თუმცა, სეფსისის ცხოველურ მოდელზე ჩატარებულ მეორე კვლევაში nNOS-ის უკმარისობამ და დათრგუნვამ ლეტალობა გაზარდა, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ nNOS შეიძლება მნიშვნელოვანი იყოს ინფექციისა და სეფსისის დროს პაციენტის გადარჩენის, ბაქტერიების ელიმინაციისა და ციტოკინური პასუხის რეგულაციისთვის [197].

ვაზოპრესინის უკმარისობა სეპტიკური შოკის დროს განვითარებული კარდიოვასკულური დისფუნქციის მნიშვნელოვანი ფაქტორია. ვაზოპრესინი ენდოგენური ჰორმონია, რომელიც არსებით როლს თამაშობს როგორც ოსმოსურ, ისე კარდიოვასკულური ჰომეოსტაზში. ვაზოპრესინი ვაზოკონსტრიქციას იწვევს და სისხლის წნევას ზრდის [198]. არგინინ ვაზოპრესინი ასევე აქვეითებს აზოტის ოქსიდით განპირობებულ ვაზოდილატაციას. მოცირკულირე ვაზოპრესინის დონე სეპტიკური შოკის საწყის ფაზაში თითქმის ყოველთვის გაზრდილია და შემდგომ მნიშვნელოვნად მცირდება შორს წასული სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში, რაც

ვაზოპრესინის ბარორეცეპტორების მონაწილეობით ვაზოპრესინის სეკრეციის დარღვევაზე მიუთითებს [199].

ვაზოპრესინის შედარებითი უკმარისობა სეპტიკური შოკის გვიან სტადიაში პაციენტთა დაახლოებით ერთ მესამედს აღენიშნება და სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტები ეგზოგენური ვაზოპრესინის სისხლძარღვის შემავიწროებელი ზემოქმედების მიმართ მაღალი მგრძობელობით გამოირჩევიან [200]. მკვლევართა ერთი ჯგუფი არგინინ ვაზოპრესინს სეპტიკური შოკის ჰემოდინამიკური ცვლილებების კორექციისთვის მნიშვნელოვან დამატებით თერაპიულ საშუალებად გვთავაზობს. მიუხედავად ამისა, ფართო მასშტაბის, ორმაგად ბრმა, რანდომიზირებულ კლინიკურ კვლევაში კატექოლამინურ ვაზოპრესორებთან ერთად მცირე დოზით ვაზოპრესინის გამოყენებას სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი კლება არ მოჰყოლია [201].

ენდოთელინ-1 ძალიან ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორული ფაქტის მქონე პეპტიდია. ის ძირითადად ენდოთელური უჯრედების მიერ პროდუცირდება მაგრამ აღმოჩნდა, რომ მას სხვა უჯრედებიც გამოიმუშავენს, მაგ. ვასკულური გლუკუნთოვანი უჯრედები, ლორწოვანი გარსის ეპითელური უჯრედები, მაკროფაგები, პოხიერი უჯრედები, მიოკარდიული უჯრედები, ტრაქეის ეპითელური უჯრედები, თირკმლის მედულარული უჯრედები, ზოგიერთი ნერვული უჯრედები და კუფერის უჯრედები [202]. სეპტიკური შოკის დროს მოცირკულირე ენდოთელინის რაოდენობა მნიშვნელოვნად გაზრდილია და, როგორც ჩანს, სეფსისით ავადობასთან კორელირებს. მოცირკულირე ენდოთელინის დიდი რაოდენობა სხვადასხვა ორგანოს – გულის, ფილტვების, ღვიძლის, ნაწლავების, თირკმლების – პათოფიზიოლოგიურ დარღვევებს უკავშირდება [203].

ოქსიდაციური სტრესი მძიმე სეფსისის დროს ერთ-ერთი ის ფაქტორია, რომელიც ენდოთელურ დისფუნქციას და ვაზოკონსტრიქტორების მიმართ ვასკულურ ჰიპორეაქტიულობას იწვევს [204]. ჟანგბადის რეაქტიული ფორმები (ROS) სინთეზირდება სხვადასხვა ტიპის უჯრედის მიერ, მათ შორისაა VSMCs, ენდოთელური უჯრედები და მონონუკლეარული უჯრედები. ROS-ის ძირითადი წყაროა მიტოქონდრიები, NADPH

ოქსიდაზა, ციტოქრომ P450, ციკლოქსიგენაზა და ქსანტინ ოქსიდაზა ისევე, როგორც შესაბამისი კოფაქტორების L-არგინინის ან ტეტრაჰიდრობიოპტერინის უკმარისობის პირობებში NOS-ის დაშლა [205]. NO ადვილად ურთიერთქმედებს სუპეროქსიდთან პეროქსინიტრიტის (ONOO⁻) წარმოქმნით. NO-სა და სუპეროქსიდის ჭარბი პროდუქცია დიდი რაოდენობით პეროქსინიტრიტის ფორმირებას იწვევს, რაც დნმ-სა და უჯრედული მემბრანების დაზიანებით მთავრდება.

პეროქსინიტრიტის წარმოქმნა დემონსტრირებულ იქნა LPS-ის, როგორც შოკის გამომწვევის გამოყენებით, რასაც დროის იგივე პერიოდი დასჭირდა, რაც გლუვ კუნთებსა და აორტაში iNOS-ის ექსპრესიას [206]. პეროქსინიტრიტის მიერ ადრენორეცეპტორების ინაქტივაცია კატექოლამინების მიმართ კარდიოვასკულური ჰიპორეაქტიულობისა და სისტემური ჰიპოტენზიის შესაძლო მექანიზმია სეფსისის დროს. ნაჩვენები იქნა, რომ პეროქსინიტრიტის სკავენჯირება (მისგან გაწმენდა) აორტისა და მიკროვასკულატურის კუმშვით პასუხს აუმაჯობებს და სეფსისის დროს ვასკულური დისფუნქციის განვითარებისგან იცავს. ენდოტოქსიური შოკის მოდელში ნაჩვენები იქნა, რომ პეროქსინიტრიტის სინთეზის ინჰიბიტორები და ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატის (NADPH) გენეტიკური დათრგუნვა აორტაში პეროქსინიტრიტის რაოდენობას ამცირებს და ვასკულური ჰიპორეაქტიულობის შექცევას იწვევს [207]. კვლევებმა აჩვენა, რომ ვასკულურ რეაქტიულობაზე პეროქსინიტრიტის დამაზიანებელი ზემოქმედების საბოლოო მომენტი უკავშირდება ცილა პოლიADP-რიბოზა პოლიმერაზას (PARP), რომელიც ბევრ უჯრედულ პროცესში მონაწილეობს, როგორცაა დნმ-ს აღდგენა და აპოპტოზი. ამ დამაზიანებელი ექსპერიმენტული შედეგების მიუხედავად, პეროქსინიტრიტის ინჰიბირების ეფექტის შემფასებელი კლინიკური კვლევა დღემდე არ არსებობს [208].

სხვა მექანიზმი, რომელიც ვასკულური ჰიპორეაქტიულობის განვითარებაშია ჩართული, შეიძლება ოქსიდაციის შედეგად კატექოლამინების ინაქტივაცია იყოს. ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ სეპტიკურ პაციენტებში ეგზოგენური ნორეპინეფრინის (NE)

მიმართ ჰიპორექტიულობა იმ ფაქტით შეიძლება აიხსნას, რომ აღნიშნული ვაზოკონსტრიქტორი ადვილად დეაქტივირდება სუპეროქსიდ ანიონის *in vivo* პროდუქციის დროს [209].

გულსისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციური დარღვევების მექანიზმების ცოდნა და მათი კორექცია წარმოადგენს პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მართვის ერთ-ერთ საკვანძო ელემენტს. ესოდენ მიიმე ტიპის კომბინირებული პათოლოგიური დაზიანების წარმატებული მკურნალობისთვის, მნიშვნელოვანია ყოველი ელემენტის სწორი და დროული მენეჯმენტი.

ინფექციების შესახებ არსებული ინფორმაცია, ასევე წარმოადგენს მნიშვნელოვან ელემენტს. მათი თავისებურებების ცოდნა წარმოადგენს წარმატებული მკურნალობის საწინდარს. თავის მხრივ, ინფექციური გართულება წარმოადგენს ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტის სიკვდილის ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს [210]. ეს განპირობებულია მასპინძელი ორგანიზმის და მისი დაზიანების თავისებურებით. პოლიტრავმული დაზიანების დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებული პაციენტები მიდრეკილი არიან ჰოსპიტალური ინფექციების განვითარებისადმი, ვინაიდან მათ აღენიშნებათ ჭრილობები და მრავლობითი ინტერვენციული მოწყობილობები. ასეთ პაციენტებში სისხლის მასიური კარგვა დიდ როლს თამაშობს პათოლოგიის მანიფესტირების თავისებურებაში [211].

ტრანსპორტის გადაადგილების სიჩქარის ზრდამ, ურბანიზაციის მატებამ და სოციალური გარემოს ცვლილებებმა განაპირობა ტრავმულ დაზიანებათა მაღალი ინციდენტობის მანვენებელი. განსაკუთრებით იმატა მაღალი ენერჯის მქონე ტრავმათა სიხშირემ [6]. ამ ტიპის დაზიანებებით ძირითადად ზარალდება მოსახლეობის მაღალი შრომისუნარიანობის მქონე ჯგუფი: 15-44 წლის ასაკი. მაგალითად ინდოეთში ტრავმულ დაზიანებათა სიხშირე ძალიან მაღალია და შეადგენს მსოფლიო მონაცემების 6%-ს, რაც განპირობებულია ავტოსაგზაო შემთხვევებით, კრიმინალური და ძალადობრივი დაზიანებებით [5].

ინფექციები ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში:

პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტთა სიკვდილის გამომწვევ მიზეზთა შორის ინფექციურ გართულებას მეორე

ადგილი უკავია და მცირედ ჩამორჩება კრანიალურ დაზიანებებით განპირობებულ ლეტალობას [212]. ასეთი სტატისტიკა განაპირობა მკურნალობის მეთოდებისა და სამედიცინო აპარატურის ევოლუციამ. მიუხედავად ამისა, ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტის ლეტალობის მაჩვენებელი ინფექციური გართულების შემთხვევაში 5-ჯერ მატულობს [213].

მასპინძელი ორგანიზმის ფაქტორები, რომლებიც განაპირობებენ ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტთა ინფექციებისადმი მიდრეკილებას: გერიატრიული და პედიატრიული ასაკი, იმუნოდეფიციტური მდგომარეობები, დიაბეტი, კვების დარღვევა და თანმხლები დაავადებების არსებობა [214, 215]. ტრავმასთან ასოცირებული ფაქტორებია: დაზიანების მექანიზმი, დაზიანების სიძიმიე, დაზიანებულ ორგანოთა რაოდენობა, დაზიანებული მიდამოს დაბინძურების ხარისხი, ორგანიზმში უცხო სხეულების არსებობა (მაგ: ტყვიის ნაწილაკები), შოკური მდგომარეობის არსებობა და სისხლის ტრანსფუზია [216]. ისეთი ფაქტორები როგორცაა ხერხემლის, გულმკერდის და კიდურების დაზიანება, მრავლობითი დაზიანება და ჰიპოტენზიური მდგომარეობა, კიდევ უფრო მეტად შესაძლებელს ხდის ინფექციური გართულების განვითარებას [217, 218].

ტრავმული დაზიანება ორგანიზმს აცილებს ბუნებრივ ბარიერებს, რაც გულისხმობს კანის და სხვა რბილი ქსოვილების მთლიანობის დარღვევას. ბლავი დაზიანებები, რომელნიც იწვევენ ქსოვილთა ადგილობრივ ნეკროსს და ჰემატომის ფორმირებას, წარმოქმნიან ბაქტერიული ინფექციის განვითარებისათვის ხელსაყრელი ნიადაგს. მრავლობითი ინვაზიური მოწყობილობების მონტაჟი, რაც ესეოდენ მნიშვნელოვანია პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტის სამართავად, თავის მხრივ, განაპირობებს კონტამინაციას [211]. გადაუდებელ დეპარტამენტში, სიცოცხლის გადასარჩენად აუცილებელი ღონისძიებები ტარდება სწრაფად, ხშირად ასეპტიკის და ანტისეპტიკის წესების უგულვებელყოფით.

ასევე აღსანიშნავია, რომ ის ბაქტერიები, რომელნიც ჯანსაღ პაციენტებში არ ავლენენ პათოგნომურობას, შოკური მდგომარეობის არსებობისას ორგანიზმის დაქვეითებული

რეაქტიულობის ფონზე ხშირად იწვევენ ინფექციური პროცესის განვითარებას [219].

ტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტების ინფექციური გართულების პათოგენები: პოლიტრავმული დაზიანება ხშირად იწვევს ორგანიზმის რეაქტიულობის ცვლილებებს. ტრავმული დაზიანების დროს, ბაქტერიების განადგურების, ფაგოციტოზის, ოფსონინაციისა და ციტოკინების წარმოქმნის პროცესები მნიშვნელოვნად იცვლება. ორგანიზმის ჰიპერრეაქტიულობა, განაპირობებს სისტემური ანთებითი რეაქციის წარმოქმნას და ასოცირებული გართულებების განვითარებას, რასაც ხშირად ორგანიზმი ლეტალურ გამოსავლამდე მიჰყავს. გარდა ამისა, ტრავმული დაზიანების თანმხლები ჰიპოპერფუზია, განაპირობებს ქსოვილებში ჟანგბადის მიწოდების შეფერხებას, ბაქტერიის გასანადგურებლად საჭირო ფაქტორების და ანტისეპტულების მიმოქცევის დარღვევას [220].

პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში ინფექციის გამომწვევი ძირითადი პათოგენები:

პოლიტრავმული დაზიანების პოლიმორფულიდან გამომდინარე, ინფექციური გართულებების მიმდინარეობა სხვადასხვაგვარია. ინფექციის წყარო შესაძლოა გახდეს როგორც ტრავმული დაზიანების მიღებისას არსებული გარემო, ასევე ნოზოკომური ინფექცია. ასევე შესაძლებელია ინფექციური გართულება გამოიწვიოს პაციენტის ენდოგენურმა ფლორამ (მაგალითად: ნაწლავების და სხვა ღრუ ორგანოების ერთდროულმა დაზიანებამ). სტატისტიკის მიხედვით, ძირითად გამომწვევს ნოზოკომური ინფექციები წარმოადგენენ [221, 222].

ნოზოკომური ინფექციები:

პოლიტრავმული დაზიანების არსებობისას, ყველა ასაკობრივ ჯგუფში დომინირებს პნევმონიური გართულება, რასაც გულ-სისხლძარღვთა სისტემის და შარდ-სასქესო სისტემის ინფექციები მოსდევს [223, 224]. პნევმონიის განვითარების მაღალი რისკის ჯგუფის მქონე პაციენტებში აღინიშნება: დაზიანების სიმძიმის ქულა > 20 , თავის ქალის ტრავმა, გადაუდებელი საჭიროებით ჩატარებული ინტუბაცია, დაბალი სისტოლური სისხლის წნევა და ბლაგი დაზიანება. გულ-სისხლძარღვთა და შარდ-სასქესო სისტემების ინფექციების

უმეტესობა გამოწვეულია ინვაზიური მოწყობილობების მონტაჟით (მაგ.: კათეტერი). ასევე გასათვალისწინებელია ცენტრალური ნერვული სისტემის ინფექციები: მენინგიტი, ვენტრიკულიტი, ტვინის აბსცესი – განპირობებული დახურული დაზიანებით, კრანოტომიის პროცედურით და მონიტორინგისთვის საჭირო მოწყობილობების მონტაჟით.

სინუსიტი ხშირად გვხვდება ჰოსპიტალიზაციის მეორე კვირაში და განპირობებულია: ცხვირის ღრუს ტამპონებით, ინტრანაზალური კვებით, თავის ტრავმული დაზიანებით და იწვევს ცხელებას, რაც მეტად ხშირია ინტენსიური თერაპიის განყოფილების პაციენტებში. ასევე მაღალია პოსტტრავმული ემპიემის ინციდენტობის სიხშირე.

მაღალ რისკვაქტორებს მიეკუთვნება: თავის/გულმკერდის ძლიერი დაზიანება, საინტუბაციო მილის არსებობა, ღიაფრაგმის კედლის დაზიანება, რეზუდუალური პნევმოთორაქსი, ჰემოთორაქსი, ფილტვის დაუქვილობა და პნევმონია [215]. ოსტეომიელიტი შეიძლება განვითარდეს როგორც ტრავმული დაზიანების დროს მომხდარი კონტამინაციით, ასევე შესაძლოა იყოს იმპლანტასოცირებული [225, 226].

მკურნალობის წარმატებით განსახორციელებლად მნიშვნელოვანია გამომწვევი მიზეზის დადგენა. ანტიბაქტერიული საშუალებების გამოყენებიდან, რამდენიმე საათის მანძილზე შესაძლოა მიკრობულ კულტურათა სტერილიზაცია დაიწყოს. პათოგენის იდენტიფიცირება დამოკიდებულია ანტიმიკრობული პრეპარატების ინიცირებამდე კულტურის მოპოვებაზე. პათოგენის იდენტიფიკაცია ანტიბაქტერიული საშუალებების შემცირებას ხდის შესაძლებელს და ამცირებს წამლისმიერ გვერდით ეფექტებს, ხარჯებს და ამცირებს მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობის განვითარებას. ეს ყველაფერი პაციენტისთვის უკეთეს გამოსავალს განაპირობებს. მინუსი ის არის, რომ კულტურების მოსაპოვებლად ანტიმიკრობული საშუალებების გამოყენების დაწყების დროის გადაწვევის გამო, იზრდება ლეტალობის რისკი სეპტიკური გართულების მქონე პაციენტებში. მიკრობული კულტურები უნდა მოპოვებულ იქნას სხეულის სითხეებიდან (ჭრილობები, ცერებროსპინალური სითხე, სისხლის და ა.შ.). გადაწყვეტილება თუ კერძოდ საიდან სჯობს კულტურების

მოპოვება, მიღებული უნდა იქნას მკურნალი გუნდის მიერ. თუ სეფსისის წყარო აშკარაა, არ არის აუცილებელი ყველა მიდამოდან იქნას მოპოვებული კულტურა. კულტურათა მოპოვების მიზნით, 45 წუთით ანტიბაქტერიული მკურნალობის გადადება დასაშვებ დროდაა მიჩნეული [227].

პოლიტრავმულ პაციენტებში, მდგომარეობის თავისებურებიდან გამომდინარე (სისხლის და ლიმფის ელემენტების სწრაფი კარგვა), აგრესიული სითხის აღმდგენი ღონისძიებები მნიშვნელოვანია. ეს ყველაფერი ზეგავლენას ახდენს ანტიმიკრობული საშუალებების ეფექტურ მოქმედებაზე. შესაძლოა საჭირო გახდეს დამატებითი ინტრავასკულური კათეტერების დაყენება. ინტრავასკულური წვდომის კათეტერიც შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც სწრაფი ინფუზიების დაწყების შესაძლებლობა იმ შემთხვევაში, თუ ი/ვ კათეტერიზაცია პრობლემურია [228]. გარდა ამისა, ზოგიერთი ანტიბაქტერიული საშუალების ინტრამუსკულარული ინიექციებიც გამართლებულია, მაგალითად ბეტა-ლაქტამების შემთხვევაში (იმიპენემი, ცილასტატინი, ცეფეპემი, ცეფტრიაქსონი, ერტაპენემი).

სეპტიკური შოკი გამოწვეულია გრამ-უარყოფითი და გრამ-დადებითი ბაქტერიებით ან მათი კომბინაციით. ზოგიერთი სპეციფიური მდგომარეობა პაციენტს აყენებს რეზისტენტული ან ატიპური პათოგენების წინაშე. მაგალითად, ნეიტროპენიული პაციენტები, რეზისტენტული გრამ-უარყოფითი ბაცილით და სოკოს ნაირსახეობებით დასასნებოვანებლად განსაკუთრებით მაღალი რისკის ჯგუფს წარმოადგენენ. ნოზოკომური ინფექციის მქონე პაციენტები მიდრეკილნი არიან ვანკომიცინ-რეზისტენტული ენტეროკოკით და მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკ აურეუსით გამოწვეული სეფსისადმი.

სეფსისის და სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში სწორი ემპირიული თერაპიის დაწყების შეფერხება, გამოიხატება ავადობის და ლეტალობის მნიშვნელოვან ზრდაში [229]. ემპირიული ანტიმიკრობული თერაპიის შერჩევა დამოკიდებულია პაციენტის ისტორიაზე, კლინიკურ სტატუსსა და ადგილობრივი ეპიდემიოლოგიური ფაქტორების კომპლექსურობაზე. პაციენტის მხრივი ძირითადი ფაქტორები მოიცავს სხვადასხვა ორგანოების ქრონიკულ უკმარისობას, გამოყენებულ მედიკამენტებს, ინფექციის წარმოშობის ადგილის

მდებარეობას (გულმკერდი, მუცელი, ძვალ-სახსროვანი სისტემა), თანმხლები დაავადებების არსებობას და იმუნო-დეფიციტური მდგომარეობების არსებობას. დამატებით, მნიშვნელოვანია პაციენტის მდებარეობა დაზიანების მიღების დროს (გარემოს დაბინძურების სხვადასხვა ტიპის გათვალისწინებით) და პათოგენების პრევალენტობის გათვალისწინებით. წამლების გვერდითი ეფექტებიც გათვალისწინებულ უნდა იქნეს.

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის ოპტიმალური ემპირიული ანტიმიკრობული მკურნალობა, წარმოადგენს დადებითი გამოსავლის განმაპირობებელ ცენტრალურ ფაქტორს. აღნიშნული გართულების მქონე პაციენტებში ანტიმიკრობული რეჟიმის არჩევანი კომპლექსურია. უნდა შეფასდეს და გამოყენებული იქნას მრავლობითი ფაქტორი, რომელიც განსაზღვრავს შესაბამის ანტიმიკრობულ რეჟიმს თითოეულ სამედიცინო ცენტრში და თითოეული პაციენტის შემთხვევაში:

- ასაკი და პაციენტთა თანმხლები დაავადებები, მათ შორის, ქრონიკული დაავადებები და ორგანოთა დისფუნქცია (მაგ.: ღვიძლის ან თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა), სხვადასხვა ინვაზიური მოწყობილობების არსებობა;
- ინფექციის პირველადი კერის ანატომიური მდებარეობა, ტიპური პათოგენის პროფილის გათვალისწინებით;
- გავრცელებული პათოგენების რეზისტენტობა;
- იმუნოდეფიციტური მდგომარეობის არსებობა;
- საზოგადოებაში, საავადმყოფოს სხვადასხვა განყოფილებაში არსებული პათოგენების გათვალისწინებით.

მკურნალმა ექიმმა უნდა შეაფასოს ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტული პათოგენებით გამოწვეული ინფექციის განვითარების შესაძლებლობის რისკ-ფაქტორები, მათ შორის ანამნეზში არსებული ხანგრძლივი ჰოსპიტალიზაცია, ბოლოს ჩატარებული ანტიმიკრობული მკურნალობა და წინამდებარე მკურნალობის შედეგები. სეპტიკური შოკის წარმოშობა შეიძლება უშუალოდ უკავშირდებოდეს უწინ ჩატარებული მკურნალობებით გამოწვეულ ორგანიზმების გაზრდილ რეზისტენტობას.

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტების დიდ ნაწილს აქვს

იმუნოდეფიციტური მდგომარეობა, შესაბამისად, ანტიბიოტიკოთერაპიის ემპირიული რეჟიმი უნდა იყოს საკმარისად ფართო იმისთვის, რომ ყველა შესაძლო პათოგენის დაფარვა განხორციელდეს. ყველაზე ხშირად გამოიყენება ფართო სპექტრის კარბაპენემი ან ფართო სპექტრის პენიცილინი ბეტა-ლაქტამაზას ინჰიბიტორთან კომბინაციაში (მაგ.: ტიკარცილინი/კლავულანატი ან პიპერაცილინი/ტაზობაქტამი). ასევე, შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს მესამე ან უფრო მაღალი თაობის ცეფალოსპორინები. კონკრეტული რეჟიმი უნდა განისაზღვროს ადგილობრივი მიკრობიოლოგიური ფლორის ცოდნისა და ინფექციის შეჭრის კერის მდებარეობის მიხედვით.

ემპირიული მკურნალობის სათანადოდ ფართო სპექტრით უზრუნველსაყოფად, ხშირად საჭიროა სხვადასხვა მედიკამენტებით თერაპია. ემპირიულ რეჟიმზე გრამ-უარყოფითი აგენტის დამატება რეკომენდებულია, განსაკუთრებით მრავლობით მედიკამენტზე რეზისტენტული პათოგენების მქონე ინფექციის განვითარების მაღალი რისკის მქონე პაციენტებისათვის [230]. მეთიცილინ-რეზისტენტული-სტაფილოკოკ-აურეუსით (მრსა) ინფიცირების რისკის ფაქტორების არსებობისას, შესაძლოა გამოყენებულ იქნას ტეიკოპლანი, ვანკომიცინი და სხვა მრსა საწინააღმდეგო აგენტი. ლეგიონელების ნაირსახეობის არსებობისას საჭიროა დამატებულ იქნას ფლუოროქინოლინი და მაკროლიდების ჯგუფის პრეპარატი.

მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევისას, გასათვალისწინებელია სოკოვანი დაავადებების არსებობა. სოკოვანი დაავადებების განვითარების რისკფაქტორებია: ხანგრძლივი ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკოთერაპია, ხანგრძლივი ჰოსპიტალიზაცია რენიმაციულ განყოფილებებში, ანამნეზში არსებული სოკოვანი დაავადებები, იმუნოდეფიციტური მდგომარეობები, ნეკროზული პანკრეატიტის არსებობა, ინვაზიური ხელსაწყოებით ხანგრძლივი მკურნალობა, პარენტერალური კვება და გადატანილი მასშტაბური ოპერაციები [231]. ანტისოკოვანი აგენტის შერჩევითვის უნდა გავითვალისწინოთ ავადმყოფობის სიმძიმე და ანამნეზში გამოყენებული ანტიფუნგიდური პრეპარატები. ექოკანდინის ემპირიული გამოყენება (მიფაუნგიინი, ანიდულაფუნგიინი ან კასპოფუნგიინი) სასურველია მძიმე ავადმყოფობის მქონე

პაციენტებში, განსაკუთრებით, სეპტიკური შოკის შემთხვევაში თუ მათ ბოლო პერიოდში მკურნალობდნენ სხვა ანტიფუნგური აგენტებით [231]. ტრიაზოლების გამოყენება მისაღებია ჰემოდინამიკურად სტაბილურ და ნაკლებად დაავადებულ პაციენტებში. ამფოტერიცინ ბე-ს ლიპოსომური ფორმულირებები წარმოადგენენ ექინოკანდინების ჯგუფით მკურნალობის ალტერნატივას იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ აღნიშნული პრეპარატის მიმართ აუტანლობა [232]. სოკოვანი დაავადებების საწინააღმდეგო წამლებისადმი, ლოკალური რეზისტენტობის ცოდნას დიდი მნიშვნელობა აქვს მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევაში მანამ, სანამ პათოგენის იდენტიფიცირება მოხდება. სწრაფ დიაგნოსტიკას ბეტა-დე-გლუკანის ან პოლიმერიზაციის სწრაფი ჯაჭვური რეაქციის შეფასებას აქვს დამხმარე როლი, სოკოვანი დაავადების მკურნალობის მოდელირებაში.

უმაღლესი ემპირიული დაფარვის მიღება შესაძლებელია სპეციფიკური ანტიბიოტიკოგრამების გამოყენებით. ინფექციონისტების კონსულტაციის ადრეული ჩართულობა მკურნალობის პროცესში აუმჯობესებს დაავადების გამოსავალს (მაგ.: სტაფილოკოკ აურეუსით ინფიცირების დროს) [233].

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის ან სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებს ზოგადი ემპირიული ფართო სპექტრის ანტიმიკრობული თერაპია უგრძელდებათ იქამდე, სანამ არ განხორციელდება გამომწვევის ვერიფიკაცია და ანტიბიოტიკებისადმი მისი მგრძობელობის განსაზღვრა. ანტიმიკრობული საშუალებების შეზღუდვა წარმოადგენს მნიშვნელოვან სტრატეგიას, როგორც რეზისტენტობის, ისე ხარჯების შესამცირებლად, მაგრამ საწყის ეტაპზე არამიზანშეწონილია. სპექტრის დაფარვა უნდა შეიზღუდოს არაეფექტური ანტიბიოტიკების ჩანაცვლებით უფრო სპეციფიური სამკურნალო საშუალებებით [234].

პათოგენის გამოვლენის შემთხვევაში, მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს ყველაზე სპეციფიური აგენტის გამოყენებით (რომლის მიმართაც პათოგენს მაღალი მგრძობელობა ახასიათებს). აღსანიშნავია, რომ შემთხვევათა ერთ მესამედში ზუსტი გამომწვევი მიკროორგანიზმების იდენტიფიცირება ვერ ხერხდება [234]. თუ პათოგენის არსებობა არ ვლინდება, ანტიბაქტერიული მკურნალობა უნდა შეწყდეს, რათა შემცირდეს მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობის განვითარება

წამლების მიმართ და თავიდან აცილებული იქნას წამლების გვერდითი ეფექტები. ანტიმიკრობული თერაპიის გაგრძელების შემცირების ან შეწყვეტის გადაწყვეტილება კლინიკური ინფორმაციის საფუძველზე უნდა იქნას მიღებული.

ანტიმიკრობული საშუალებების ფარმაკოკინეტიკის ადრეულ ოპტიმიზაციას, შეუძლია გააუმჯობესოს მძიმე ინფექციით დაავადებულ პაციენტთა მკურნალობის შედეგები. უნდა აღინიშნოს, რომ პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტები განსხვავდებიან სტანდარტული ინფექციების მქონე პაციენტებისგან, რომელთა მართვაც სტანდარტული სქემით შეიძლება განხორციელდეს. ეს განსხვავებები მოიცავს: იმუნტეტის დისფუნქციას, ღვიძლის და თირკმელების უკმარისობას და რეზისტენტული მიკროფლორის არსებობის მაღალ მაჩვენებელს. სითხეების სწრაფი ინფუზიის შედეგად ექსტრაცელულური სითხის მატების გამო იზრდება დისტრიბუცია ყველა ანტიბაქტერიული მედიკამენტის შემთხვევაში. შესაბამისად, პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში, ანტიმიკრობული დოზირების სწორად შერჩევა წარმოადგენს შედეგების გაუმჯობესების საკვანძო ნაწილს [235]. ამ ტიპის პაციენტებში ანტიმიკრობული თერაპია ყოველთვის უნდა იქნას დანიშნული თითოეული აგენტის მიმართ სრული და დიდი დოზით.

ანტიმიკრობული საშუალებების ეფექტურ გამოყენებას სხვადასხვა პლაზმური კონცენტრაციები აქვს. ოპტიმალური პლაზმური კონცენტრაციის მიუღწევლობა ამცირებს ამინოგლიკოზიდების ეფექტურობას. ინფექციის მკურნალობის წარმატება ასევე დამოკიდებულია ფლუოროქინოლონების მაღალ პლაზმურ კონცენტრაციაზე (მაგ.: ნოზოკომური პნევმონია). იგივეა ამინოგლიკოზიდების შემთხვევაშიც, (ნოზოკომური პნევმონია, გრამ-უარყოფითი ბაქტერიემია და სხვა სერიოზული ინფექციები) [236].

ამინოგლიკოზიდებისა და ფლუოროქინოლონების დოზირების სტრატეგია მდგომრეობს წამლის პლაზმური კონცენტრაციის ოპტიმიზაციის მიღწევაში. ამინოგლიკოზიდების შემთხვევაში ყოველდღიური დოზირება (5-7 მგ/კგ ყოველდღიურად – გენტამიცინის ეკვივალენტურად). აღნიშნული

პრეპარტის დღეში ერთხელ ადმინისტრირებით მცირდება თირკმელებზე წამლის ტოქსიკური ზემოქმედება. პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებათ თირკმელების მსუბუქად გამოხატული უკმარისობა, მაინც ენიშნებათ ამინოგლიკოზიდების – ფლუოროქინოლონების დღეში ერთი ინფუზია, მაგრამ აქვთ უფრო ხანგრძლივი პაუზა (3 დღემდე), სამკურნალო კურსის შემდგომ ეტაპზე გადასვლამდე. იმ პაციენტებში, ვისაც მწვავე ნეფროზული უკმარისობა აღენიშნება, ეს პრეპარატი არ გამოიყენება, ვინაიდან მსგავს შემთხვევებში ორგანიზმიდან სამკურნალწამლო საშუალების გამოყოფის პერიოდი 7 დღეს აღემატება. წამლების თერაპიული კონცენტრაციის დღიური მონიტორინგი მნიშვნელოვანია თირკმელებზე ტოქსიკური ეფექტის შესამცირებლად. ფლუოროქინოლონების შემთხვევაში არატოქსიკური დოზირების მიღწევა (მაგ.: ლევოფლოქსაცინი 750 მგ დღეში ერთხელ), საკმარისია მედიკამენტის მაღალი ეფექტურობისათვის [235].

ვანკომიცინი არის ანტიბიოტიკი, რომლის ეფექტურობა პლაზმურ კონცენტრაციაზე ნაწილობრივად დამოკიდებული. დღეში 15-20 მგ /კგ-ზე წარმოადგენს ხანგრძლივი ინფუზიის დოზირების ნორმას, რაც საკმარისია მისი ეფექტური ფარმაკოდინამიკისათვის და ქსოვილებში შეღწევადობისათვის [236, 237]. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკისთვის, დღეში 25-30 მგ / კგ ინტრავენური ინფუზიის მიზანშეწონილი სწრაფი და ეფექტური პლაზმური კონცენტრაციის მისაღწევად. დღეში ერთი გრამი ვანკომიცინი ხშირად ვერ აღწევს სასურველ თერაპიულ კონცენტრაციას. ფაქტია, რომ ანტიმიკრობული პრეპარატების უმრავლესობის დაბალი დოზირება (ტეიკოპლანინი, ვანკომიცინი და კოლისტინი) პოლიტრავმულ პაციენტებში არაეფექტურია, ექსტრაცელულური სითხის მოცულობის გაზრდის გამო [238, 239]. თერაპიული კონცენტრაციის სწრაფი აკუმულაციის მისაღწევად, ბეტა-ლაქტამების შემთხვევაშიც დატვირთვითი დოზირებაა სასურველი [240].

თავდაპირველად, თერაპიული ეფექტის მისაღწევად ბეტა-ლაქტამების დოზირება შეიძლება განხორციელდეს ბოლუსურად, მაგრამ შემდგომ ეტაპზე მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს ნელი ინფუზიის სახით, განსხვავებით ადრე მოწოდებული 30 წუთიანი სქემისაგან [241]. გარდა ამისა,

ზოგიერთმა მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ ბეტა-ლაქტამების ნელი ინფუზიები სწრაფზე უფრო ეფექტურია რეზისტენტულ მიკროორგანიზმთა წინააღმდეგ [242, 243].

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეპტიკური გართულების მქონე პაციენტებში ანტიმიკრობული პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკა შეცვლილია, შესაბამისად, მისი ოპტიმიზაცია ძალიან რთულია. ეს დაკავშირებულია გულის გაზრდილ წუთმოცულობასთან, არასტაბილურ ჰემოდინამიკურ მანვენებლებთან, გაზრდილ ექსტრაცელულურ მოცულობასთან, წამლის კლირენსის შეცვლასა (დაკავშირებულია ღვიძლის და თირკმელების უკმარისობასთან) და წამლის შებოჭვის უნარის შემცირებასთან – შრატის ალბუმინის რაოდენობის შემცირების გამო. ამასთანავე, პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის საწყის ეტაპზე თირკმლისმიერი კლირენსის შეცვლა ამცირებს სისხლში ალბუმინის დონეს [244]. ეს ფაქტორები კრიტიკულად დაავადებულ პაციენტებში დოზირების ოპტიმიზაციას აძნელებს. ხშირია როგორც წამლის არასაკმარისი დოზირება, ამასთანავე თავის ტვინსა და თირკმელებზე წამლის ტოქსიკური ზემოქმედებაც [235, 245]. აღნიშნული პრობლემების გამო ძალზე მნიშვნელოვანია მედიკამენტების კონცენტრაციის მონიტორინგი პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისით დაავადებულ პაციენტებში.

ფართომედიკამენტოზური საწყისი მკურნალობა საჭიროა იმისთვის, რომ სავარაუდო პათოგენების სრული სპექტრის გადაფარვა განხორციელდეს. მკურნალობის აღნიშნული სტანდარტი არ წარმოადგენს დავის საგანს და გამართლებულია სხვადასხვა ლიტერატურით.

კომბინირებული თერაპია ნიშნავს, რომ ხორციელდება ორი ან მეტი ანტიბიოტიკის ორი ერთდროული გამოყენება (ჩვეულებრივ, ბეტა-ლაქტამის გამოყენება ფლუოროქინოლონთან, ამინოგლიკოზიდთან ან მაკროლიდთან კომბინაციაში), რაც მიზანმიმართული შეიძლება იყოს მხოლოდ ერთ პათოგენზე, რომელსაც ახასიათებს მგრძობელობა ორივეს მიმართ. აღნიშნული ღონისძიებით ხორციელდება პათოგენის სწრაფი ერადიკაცია.

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში საწყისი კომბინირებული თერაპიის კურსი ამცირებს ლეტალობას. მეტა-რეგრესიული კვლევა იძლევა

რეკომენდაციას კომბინირებული თერაპიის გამოყენებაზე იმ პაციენტებში, რომელთა ლეტალობის რისკი 25%-ზე მეტია [246, 247]. ჩატარებული კვლევის მიხედვით, კარბაპენემის გამოყენებისას იმ პაციენტებში, რომლებსაც რეზისტენტული მიკროორგანიზმებით გამოწვეული სეფსისის განვითარების დაბალი რისკი აქვთ, ფლუოროქინოლონების დამატებამ არ გამოავლინა გამოსავალის გაუმჯობესება [248]. სხვადასხვა კვლევის გათვალისწინებით, სეპტიკური შოკის მსგავსი მძიმე გართულების მქონე პაციენტებში კომბინირებული თერაპიის რამდენიმედღიანი კურსი ეფექტური ღონისძიებაა [246].

პროსპექტულ კვლევაზე დაფუძნებული ნაშრომები იძლევა რეკომენდაციას, რომ განხორციელდეს კომბინირებული თერაპია გამომწვევის მიმართ [249], მაგრამ, უმეტეს შემთხვევაში, ინიციალურ ეტაპზე გამომწვევი პათოგენის დადგენა ვერ ხერხდება. შესაბამისად გამოვლენილი პათოგენის ერადიკაცია ეფექტურია, თუ კი ის ზუსტადაა ვერიფიცირებული თუ მისი მკურნალობა სწორად და პროლონგირებულად ხორციელდება. გარდა ამისა, წამლებისადმი მულტირეზისტენტული პათოგენების შესახებ ინდივიდუალურმა ნაშრომებმა და მეტა-ანალიზის მეშვეობით მიღებულმა მონაცემებმა სხვადასხვა შედეგი აჩვენა, რაც განპირობებული იყო კლინიკური სცენარის და პათოგენის თავისებურებებით [249, 250, 251, 252 და 253]. ცხოველებზე ჩატარებულმა ცდებმა და კლინიკურმა გამოცდილებამ გამოავლინა პენიცილინისა და კლინდამიცინის ეფექტურობა, სტრეპტოკოკულური ტოქსიკური შოკის სინდრომის შემთხვევაში, რადგან კლინდამიცინი წარმოადგენს პიროგენული ეგზოტოქსინის სუპერ ანტიგენის ინჰიბიტორს [254].

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეპტიკური შოკის კომბინირებული ემპირიული თერაპია წარმოადგენს გრამ-უარყოფითი ინფექციური კულტურების შემთხვევაში მკურნალობის ეფექტურ ღონისძიებას, რაც გრძელდება საბოლოო, მიზანმიმართული ანტიბიოტიკოთერაპიით. კვლევები ცხადყოფს, რომ სეპტიკური შოკის არარსებობისას, ნეიტროპენიულ პაციენტებში ფართო კომბინირებული თერაპია სოკოვანი ინფექციების საწინააღმდეგო მკურნალობასთან ერთად სასარგებლოა [255]. რიგი საერთაშორისო ექსპერტული ჯგუფების რეკომენდაციების მიხედვითაც, კომბინირებული

თერაპია ნეიტროპენიულ პაციენტებში არასაკმარისად ეფექტურია [255]. ვინაიდან ნეიტროპენიულ პაციენტებში სოკოვანი ინფექციის განვითარების მაღალი რისკის გამო, ანტიმიკრობული სპექტრის გაფართოება არასასურველია და მიულტიმედიკამენტოზური თერაპია ნაჩვენებია არ არის.

ანტიმიკრობული თერაპიის ადრეული დეესკალაციის ეფექტები კარგად არ არის შესწავლილი. გარკვეულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ანტიმიკრობული საშუალებების სწორი და ადრეული მინიმიზაცია ასოცირებულია პოლიტრამით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მიმდინარეობის უკეთეს მსვლელობასთან [234, 256]; აღსანიშნავია, რომ ერთ-ერთმა კვლევამ აჩვენა დეესკალაციის შედეგად, სუპერინფექციის განვითარების და ჰოსპიტალიზაციის დღეების გაზრდილი მაჩვენებლები [256]. კვლევების უმეტესობის მიხედვით, ანტიბაქტერიული მკურნალობის დეესკალაცია ამცირებს რეზისტენტობას, რაც სასარგებლოა არამხოლოდ დაწესებულებისათვის, არამედ ინდუალურად პაციენტებისთვისაც [257].

დეესკალაციის გეგმის შემუშავება ხდება: კლინიკური სურათის, ბიომარკერების დონეების (ძირითადად, პროკალციტონინზე) და კომბინირებული თერაპიის ხანგრძლივობის გათვალისწინებით. მონაცემები სამკურნალო საშუალებების დეესკალაციის გაიდლაინების შესაქმნელად არასაკმარისია.

ანტიმიკრობული საშუალებების გახანგრძლივებული არასაჭირო გამოყენება საზიანოა საზოგადოებისა და ინდივიდუალური პაციენტისათვის. პაციენტებში ხანგრძლივი ანტიბიოტიკოთერაპია ასოცირდება სპეციფიკურ დაავადებებთან, როგორებიცაა კლოსტრიდიული კოლიტი, და ასევე გაზრდილ ლეტალობასთან [258].

პაციენტისმიერი ფაქტორები გავლენას ახდენენ ანტიბიოტიკოთერაპიის შერჩევაზე, მაგრამ მკურნალობის ხანგრძლივობა 10 დღის განმავლობაში არასაკმარისია სერიოზულ ინფექციების ერადიკაციისათვის [36]. თანამედროვე მონაცემებით რეკომენდებულია: სერიოზული ინფექციების მკურნალობა შესაძლოა განხორციელდეს მოკლევადიანი კურსით, განსაკუთრებით მაშინ თუ გამოვლენილია და მოცილებული ინფექციის გამომწვევი წყარო [259, 260]. სოიერის

კვლევის მიხედვით, რაც ეფუძნებოდა ინტრააბდომინური სეფსისის მქონე პაციენტების ქვეჯგუფის შესწავლას, არ გამოვლინდა საბოლოო გამოსავლის ცვლილება თერაპიული კურსის ხანგრძლივობის მიხედვით [259]. აღნიშნულ სიტუაციებში, სადაც სეფსისი განპირობებული იყო არადრენირებადი კერებით, ნელი კლინიკური გაუმჯობესებით, ანტიბიოტიკრეზისტენტული სტაფილოკოკ აურეუსით, კანდიდოზით [232], ვირუსული ინფექციებით ან იმუნოდეციფიტით [255], 3-5 დღიანი მკურნალობის და 10 დღიანი მკურნალობის შედეგების შედარებისას დაავადების გამოსავალი არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისაგან.

ინფექციური პათოგენის მახსიათებლები ასევე თამაშობენ გარკვეულ როლს მკურნალობაში. პრაქტიკული თვალსაზრისით: გაურთულებელ სტრუქტოკ აურეუსით გამოწვეულ ბაქტერიემიას დაახლოებით 2 კვირიანი თერაპია სჭირდება, მაშინ როდესაც ენდოვასკულური ინფექციით გართულებულ ბაქტერიემიისათვის 1.5 თვიანი მკურნალობის კურსია მიზანშეწონილი. გაურთულებელი ბაქტერიემია განმარტებულია, როგორც ა) იმპლანტის არარსებობა, ბ) ენდოკარდიტის არარსებობა, გ) სისხლის კულტურებში ბაქტერიების არამოთესვა 2-4 დღის მანძილზე, დ) ფებრილური რეაქციების კლება მკურნალობის დაწყებიდან 72 საათის შემდეგ და ე) მეტასტაზური ინფექციის არარსებობა. კანდიდოზით დაავადებულ პაციენტებს, სეფსისთან ასოციაციით ან მის გარეშე, უფრო ხანგრძლივი მკურნალობა ესაჭიროებათ [232]. ანტიმიკრობული საშუალებების მიმართ საშუალო მგრძობელობის მქონე მაღალრეზისტენტულ გრამ-უარყოფით პათოგენებს ახასიათებთ სხვადასხვა ფორმის ინფექციებით მანიფესტირება და ორაგანიზმიდან ნელი ერადიკაცია. ინფექციის ბუნებას და მისი შეჭრის მიდამოს ასევე აქვს ზეგავლენა მკურნალობის ხანგრძლივობაზე. ოსტეომიელიტს და დიდ აბსცესებს სჭირდება უფრო ხანგრძლივი მკურნალობის კურსი, რაც განპირობებულია დაზიანებულ არეებში სამკურნალო საშუალების მცირე შეღწევადობით. მძიმე დაავადება ტიპურად ვლინდება კარდიალური დარღვევებით/კარდიოგენული შოკით და ემბოლიით, ხოლო სეფსისით და სეპტიკური შოკით გამოვლინება შედარებით იშვიათია. ცნობილია, რომ ენდოკარდიტს პროლონგირებული თერაპია სჭირდება [261, 262].

კრიტიკულად ავადმყოფ პაციენტებში, სხვადასხვა ფაქტორმა შეიძლება ხეგავლენა მოახდინოს მკურნალობის ხანგრძლივობაზე. ინფექციონისტის ადრეული ჩართულობა, პათოლოგიური მდგომარეობის მართვის მნიშვნელოვანი ნაწილია.

ანტიმიკრობული საშაღებების გამოყენების შემცირება ან მათი შეწყვეტა დამოკიდებულია კლინიკურ მონაცემებზე. მკურნალობის სტანდარტული რეკომენდაციები შედგენილია ნაკლებად მძიმე მდგომარეობის მქონე პაციენტებზე.

თუნდაც კარგად კონტროლირებადი ინფექციის ფონზე, კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი ავადმყოფის მდგომარეობაზე არაინფექციური დაავადებების თანდართვამ და სამედიცინო ჩარევებმა შეიძლება მწვავე ინფექციის სურათი მოგვცეს. მაგალითად: ლეიკოციტების მატება შეიძლება შეგვხვდეს კორტიკოსტეროიდების გამოყენების ან ორგანიზმში სტრესულ ფონზე, ასევე ფილტვების ინფილტრაცია და სუნთქვის უკმარისობა შეიძლება განვითარდეს პნევმონიის ფონზე. ცხელება შეიძლება დაკავშირებული იყოს გარკვეული წამლების გამოყენებასთან (ბეტა-ლაქტამების ჩათვლით). არსებობს დამატებითი ტენდენცია: დაბალი რისკის ჯგუფის პაციენტებში, წამლების პროლონგირების ფონზე გვერდითმა ეფექტებამა შესაძლოა გადაწონოს მკურნალობის სარგებელი. შესაბამისად, ანტიმიკრობული მკურნალობის ყოველდღიური მონიტორინგი დეესკალაციის მიზნით, რეკომენდირებულია პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტებში.

ბოლო წლების მანძილზე ბიომარკერების როლი დიაგნოსტიკაში და მენჯემენტის განხორციელებაში ფართოდ იქნა შესწავლილი. ბეტა-დე-გლუკანის და გალაქტოზანის გამოყენება, სოკოვანი დაავადებების მართვაში ფართოდაა აპრობირებული [263]. შრატის პროკალციტონინის დონის განსაზღვრაც ფართოდ გამოიყენება მწვავე ინფექციების დიაგნოსტიკასა და მკურნალობის ხანგრძლივობის განსაზღვრაში. აღნიშნული ბიომარკერი ასევე გამოიყენება მწვავე ინფექციების დროს, ანტიმიკრობული მკურნალობის დეესკალაციაში [264, 265, 266, 267]. უახლოეს პერიოდში ჩატარებულმა რანდომიზებულმა კვლევამ გამოავლინა პროკალციტონინის გამოყენებით მკურნალობის ხანგრძლივობის

და დოზირების ეფექტური შემცირების გზები [268]. გარდა ამისა, სისხლში პროკოლტონინის დონის მიხედვით ჩატარებულმა კვლევებმა არ გამოავლინა ლეტალობის მაჩვენებლის შემცირება. მსგავსი რამ დასტურდება სხვა კვლევების მიხედვითაც [269]. მეტა-ანალიზმა უჩვენა, რომ ბიომარკერ პროკალციტონინს შეუძლია დახმარება გაგვიწიოს სხვა არაინფექციური და ინფექციური დაავადებების განვითარების ადრეულ სტადიებზე [265, 267]. სავარაუდოა, რომ პროკალციტონინს შეუძლია განსაზღვროს ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მყოფ პაციენტებში ბაქტერიემიის განვითარების მაღალი ალბათობა.

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისი და სეპტიკური შოკი მიიჩნევა კრიტიკულ მდგომარეობებად. ანტიბიოტიკოთერაპიის განვითარებამდე აღნიშნული მდგომარეობები 100 % ლეტალობით ხასიათდებოდა. მაღალი ხარისხის კვლევების მიხედვით, მკურნალობის ადრე დაწყება ლეტალობის მაჩვენებელს ამცირებს, მაგრამ უახლესი მონაცემების მიხედვით, 45 წუთამდე შეყოვნება დასაშვებია [227]. ანტიმიკრობული თერაპიის დაწყებამდე, აღნიშნული დრო საკმარისია კულტურათა მოსაპოვებლად. რაციონი იმაში მდგომარეობს, რომ კულტურათა სტერილიზაცია შესაძლოა მოხდეს ეფექტური მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე საათში. პათოგენის ადრეული ვერიფიკაცია შესაძლებელს ხდის მკურნალობის დეესკალაციას. ეს ყველაფერი ამცირებს ხარჯებს, წამლების გვერდით ეფექტებს და წამლებისადმი მიკროორგანიზმთა რეზისტენტობის განვითარებას, რაც უკეთეს გამოსავალთან ასოცირდება [258]. თანამედროვე კვლევებმა გამოავლინა, რომ ინფექციის წყაროს დადგენა წარმოადგენს მკურნალობის საკვანძო ნაწილს. პოლიტრავმა მდგომარეობაა, რომელიც გამოწვეულია მრავლობითი დაზიანებებით, რაც შეიძლება მოიცავდეს მუცლის ღრუს, გულმკერდის ღრუს, კიდურების დაზიანებებს და შესაბამისად ასეთ პაციენტებს სისხლის პლაზმის მოცულობა შემცირებული აქვთ. შესაბამისად, პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში ჰემოდინამიკის აღდგენა, სტანდარტულ სეპტიკურ მდგომარეობებთან შედარებით უფრო მნიშვნელოვანია. ასევე, პრიორიტეტს წარმოადგენს სწორი ანტიმიკრობული ინფუზიური თერაპია. ასეთ პაციენტებს მეტი

ინტრავასკულური წვდომის ხელსაწყო (კათეტერი) ესაჭიროებათ. კლინიკური წარმატება უკავშირდება სისხლში ამინოგლიკოზიდებისა და ფლუოროქვინოლონების მაღალი კონცენტრაციის მიღწევას [236]. ადრე მოწოდებული დოზირების სქემები შემუშავებულია ნაკლებად მძიმე პაციენტებზე და ახალი მონაცემებით ზენორმულ დოზირებას უკეთესი ეფექტი აქვს (განპირობებულია ინფუზიების ფონზე, სითხის ექსტრაცელულური გადანაწილებით) [239].

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში სწრაფი ემპირიული თერაპიის დაწყება დაკავშირებულია ავადობის და ლეტალობის მაჩვენებლების შემცირებასთან [229]. ანტიბიოტიკოთერაპიის ინიციალურ ფაზაში უნდა დაიფაროს ყველა შესაძლო პათოგენი, მიუხედავად იმისა, რომ სეპტიკური შოკის გამომწვევ შესაძლო პათოგენტა მკურნალობის უნივერსალური სქემა. მკურნალობის სქემის შედგენა ხდება: პაციენტის ასაკის, თანმხლები დაავადებების არსებობის, ინფექციის შეჭრის უბნის, ანტიბიოტიკებისადმი რეზისტენტობის, პათოგენტა პრევალენტობისა და იმუნოდეფიციტური მდგომარეობის გათვალისწინებით. თანამედროვე ნაშრომებმა გამოავლინა იმუნოდეფიციტური მდგომარეობებისა და პათოგენების წამლებისადმი რეზისტენტობის მატება, შესაბამისად, მკურნალობის დროული დეესკალაცია კიდევ უფრო მეტ მნიშვნელობას იძენს [227]. ყველაზე ხშირად, ფართო სპექტრის კარბაპენემის და ფართო სპექტრის პენიცილინის/ბეტა-ლაქტამაზების ინჰიბიტორების კომბინაცია გამოიყენება.

როდესაც არსებობს რიკსი მეთიცილინ-რეზისტენტული სტაფილოკოკ აურეუსის არსებობისა, თეიკოპლანინი, ვანკომიცინი ან სხვა ანტი-მრსა აგენტი გამოიყენება [230].

სოკოვანი ინფექციების მატების გამო, თანამედროვე ნაშრომები მეტ მნიშვნელობას ანიჭებენ ანტისოკოვან ღონისძიებებს. ამ მატების მიზეზებია: ფართო სპექტრის ანტიბიოტიკების ხანგრძლივი გამოყენება, ხანგრძლივი ჰოსპიტალიზაცია ინტენსიური თერაპიის განყოფილებებში, ანამნეზში არსებული სოკოვანი ინფექციები, იმუნოდეფიციტური მდგომარეობები, სისხლძარღვთა ხანგრძლივი კათეტერიზაცია, პარენტერული კვება, ნეკროზული პანკრეატიტის არსებობა და ბოლო პერიოდში გადატანილი მასშტაბური ქირურგიული

ჩარევები. ექოკანდინების გამოყენება რეკომენდებულია მძიმე ავადმყოფთა უმეტესობის მკურნალობის პროცესში [231].

ამ ეტაპზე, ანტიმიკრობული თერაპიის ადრეული დეესკალაციის ეფექტები კარგად არაა შესწავლილი. ერთ-ერთმა კვლევამ გამოავლინა დეესკალაციის შედეგად სუპერინფექციების და ჰოსპიტალიზაციის პერიოდის მატება [256] და მაინც მრავალი სხვა კვლევა იძლევა რეკომენდაციას, რომ ინფექციის გამომწვევი ორგანიზმების დროული ვერიფიკაციის შემთხვევაში, ხანმოკლე ანტიბიოტიკოთერაპია საკმარისად ეფექტური ღონისძიებაა [259, 260]. ანტიმიკრობული მკურნალობის ინტენსივობის შემცირება ან შეწყვეტა უნდა ხდებოდეს კლინიკური მონაცემების გათვალისწინების საფუძველზე.

აღსანიშნავია ინფიცირების დიაგნოსტიკისა და მართვაში ბიომარკერთა როლი. პროკალტონინის ღონის მიხედვით ნამკურნალებმა ჯგუფებმა ლეტალობის მაჩვენებლის შემცირება გამოავლინა [258]. აღნიშნული მონაცემები უარყოფილია სხვა კვლევის მიხედვით [266]. პროკალციტონინს შეუძლია, დახმარება გაგვიწიოს ინფექციური დაავადებების განვითარების ადრეულ ეტაპზე. კვლევებით დასტურდება, რომ პროკალციტონინს შეუძლია განსაზღვროს რეანიმაციულ პაციენტებში ბაქტერიემიის განვითარების მაღალი ალბათობა. შესაბამისად, პროკალციტონინს და სხვა ბიომარკერებს აქვთ დამხმარე როლი და გადაწყვეტილებები არ უნდა იქნას მიღებული მხოლოდ მათ საფუძველზე.

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტებში ემპირიული ფართო სპექტრი ინტრავენური ანტიმიკრობული თერაპია უნდა დაიწყოს დიაგნოზის დასმიდან ერთი საათის მანძილზე. პათოგენების იდენტიფიკაციის შემთხვევაში, წამალთა დოზირების შერჩევა დამოკიდებულია პაციენტის ფაქტორებზე, კონკრეტული წამლების ფარმაკოდინამიკასა და ფარმაკოკინეტიკაზე. სეფსისის ან ბაქტერიემიის მქონე პაციენტებში, კომბინირებული მედიკამენტური თერაპია არ უნდა იქნას გამოყენებული რუტინულად. კომბინირებული თერაპია საწყის ეტაპზე გამოიყენება პოლიტრავმით ინდუცირებული სეპტიკური შოკის დროს და მისი დეესკალაცია რეკომენდებულია პაციენტის მდგომარეობის საგრძნობი გაუმჯობესების შემდეგ. ეს ეხება

როგორც კომბინირებულ, ასევე ემპირიულ მკურნალობას. სტანდარტულ შემთხვევებში, ანტიმიკრობული თერაპიის 10 დღიანი კურსი საკმარისია იმისათვის, რომ განხორციელდეს პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტების მკურნალობა. მკურნალობის კურსის გაგრძელება რეკომენდებულია იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ ნელი კლინიკური გაუმჯობესება, თანმსლები ვირუსული/სოკოვანი ინფექცია, იმუნოდეფიციტური მდგომარეობა, არადრენირებადი კერის არსებობა და ბაქტერიემია სტაფილოკოკ აურეუსით. სეფსისის დიაგნოზით მყოფი პაციენტების ემპირიული მკურნალობის მართვაში თუ ინფექციური პროცესის გამომწვევი აგენტების ვერიფიკაცია ვერ ხერხდება, ბიომარკერ პროკალციტონინის დონის განსაზღვრა წარმოადგენს დამხმარე დონისძიებას.

III. კვლევის მასალა და მეთოდები

ჩვენ მიერ რეტროსპექტულად შესწავლილ იქნა 2009-2017 წწ. პოლიტრავმით პირველადად ჰოსპიტალიზებული 18 წლიდან 72 წლამდე ასაკის მქონე პაციენტთა ავადმყოფობის ისტორიები. ყველა შემთხვევაში აღინიშნებოდა პოლიტრავმით ინდუცირებული ინფექციური გართულება. კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო:

1. პირველადი ჰოსპიტალიზაცია;
2. პაციენტის ასაკი 18 წლიდან ზევით;
3. ჰოსპიტალიზაციის შემდგომი პოლიტრავმით ინდუცირებული ინფექციური გართულება;
4. სტაციონარიზაცია მინიმუმ 45 დღის მანძილზე;
5. დინამიკაში ჩატარებული სისხლის საერთო, ბიოქიმიური, გაზების, ელექტროლიტების და კოაგულოგრამის ანალიზები.
6. პაციენტის გაწერა სტაციონარიდან ლეტალური გამოსავლის გარეშე.

თუ პაციენტი ვერ აკმაყოფილებდა რომელიმე კრიტერიუმს, მისი ჩართვა საკვლევ ჯგუფში აღარ ხდებოდა. მოპოვებულ იქნა 98 სამედიცინო ისტორია, სადაც დაისვა პოლიტრავმით ინდუცირებული ინფექციური გართულება, კერძოდ: ჭრილობის ინფიცირება – 43 (42.14%), პნევმონია – 28 (27.44%), დაჩირქებული კანქვეშა ჰემატომა – 33 (32.34%), ფლევმონა – 14 (13.72%), კანისა და რბილი ქსოვილების აბსცესი – 16 (15.68%). აქედან 32 (31,36%) პაციენტს დაუდგინდა პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისი. აქედან 5 პაციენტს განუვითარდა სეპტიკური შოკი. აღნიშნული 32 პაციენტიდან მხოლოდ 21 პაციენტის ისტორიამ დააკმაყოფილა ყველა კრიტერიუმი და ჩაერთო კვლევაში.

კვლევის ფარგლებში შესწავლილ იქნა შემდგომი ფაქტორების, ბიომარკერებისა და ინდიკატორების დონეების დინამიკური ცვლილებები სისხლში: ჟანგბადის და ნახშირორჟანგის პარციალური წნევა, პროკალციტონინი, PH, ლიმფოციტები, ფრაქციული ოქსიჰემოგლობინი, ჰემატოკრიტი, ფრაქციული მეთემოგლობინი, ფიბრინოგენი, ფრაქციული დიოქსიჰემოგლობინი, ფრაქციული კარბოქსიჰემოგლობინი, ჰემოგლობინის კონცენტრაცია, ცერეპტიული ცილა; ასევე

ლაქტატის, გლუკოზის, ნატრიუმის, კალიუმის, ქლორის და კალციუმის კონცენტრაციები.

ჩამოთვლილ მონაცემთა დინამიკაში რეგისტრაციის და შემდგომ, დინამიკური კორელაციის განხორციელების მიზნით, უკლებლივ ყველა მონაცემის რეგისტრაცია ხდებოდა ჰოსპიტალიზაციიდან პირველი 45 დღის მანძილზე 5 დღიანი ინტერვალებით, რამაც საშუალება მოგვცა, თითოეულ მაჩვენებელზე გვექონოდა 189 მონაცემი და შესაძლო გახდა კვლევის ჩატარება სანდო სტატისტიკური დამუშავებით.

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS (ვერსია 20.0) პროგრამული პაკეტით. შედეგები მიღებულ იქნა საშუალო სიდიდეების სტანდარტული ცდომილების სახით. სხვაობა ჯგუფებს შორის შეფასებულია სტუდენტის ტ-კრიტერიუმით. ყველა შემთხვევაში სტატისტიკური სარწმუნოება განისაზღვრულ იყო $P < 0.05$ მაჩვენებლის მიხედვით. მიღებულ პარამეტრებს შორის დამოკიდებულების გამოვლენის მიზნით ჩატარდა კორელაციური ანალიზი დინამიკაში.

კვლევაში ჩართული 21 პაციენტის მონაცემთა ბაზა იხ. ქვემოთ:

პაციენტი 1.

მამრ. 28 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.20 7	7.35 2	7.47 6	7.37 9	7.44 6	7.45 4	7.51 6	7.38 2	7.36 6	7.17 7	
pCO2	54.1	43.6	42.4	36.1	40.2	35.4	37.1	36.2	36.7	50.2	mmH G
pO2	48.1	41.6	169	240	139	68.1	179	72.5	41.6	32.9	mmH G
ctHb	142	105	95	84	174	123	106	67	79	43	g/L
Hctc	43.4	32.2	29.1	25.8	53.4	37.6	32.4	20.4	24.3	13.1	%
sO2	75.7	74.7	99.6	100. 2	99.7	95.2	100. 2	94.4	76.5	42.1	%
FO2H b	71.5	73.3	97.9	98.8	98.2	93.3	98.4	92.4	74.8	42	%
FCOH b	4.5	1.1	0.6	0.8	0.7	1.4	1.1	1	1.2	1	%
FHHb	23	24.8	0.4	-0.2	0.3	4.7	-0.2	5.5	23	57.7	%
FMet	1	0.8	1.1	0.6	0.8	0.6	0.7	1.1	1	0.3	%

Hb											
c Ka +	2.7	3.7	3.7	3.4	3	3.4	3.7	3.1	3.6	3.7	mmol/L
c Na+	144	139	139	127	133	127	126	146	151	152	mmol/L
c Ca 2+	0.88	0.91	0.89	0.9	0.99	1.6	1.01	0.95	1.14	0.57	mmol/L
c CL -	105	103	99	96	101	93	89	114	119	113	mmol/L
cGlu	8.5	5.3	7.1	10.1	5.2	4.3	5	4.9	6.9	4.4	mmol/L
cLac	2.7	1	1.5	1.4	1.9	2.1	1	1	1	2.6	mmol/L
CRP	<5,0	143	38	200	281	139	78	56	37	164	mg/L
Wbc	5.24	14.6	9.87	9.78	14.17	40.88	32.5	28.24	9.36	8.95	
Lym	14	3.2	10.3	2.9	2.1	0.4	3	3.6	5.3	3.9	
Fib	128	505	320	579	620	478	380	286	236	193	mg/dl
Pro Ca	0.6	5.2	3.8	4.2	3.6	5.5	6.7	8.2	11.3	12.6	

პაციენტი 2.

მამრ. 47წ.	ღღე 1	ღღე 5	ღღე 10	ღღე 15	ღღე 20	ღღე 25	ღღე 30	ღღე 35	ღღე 40	ღღე 45	
pH	7.31	7.44	7.43	7.39	7.47	7.42	7.51	7.48	7.44	7.48	
pCO2	42.00	34.00	40.50	34.30	43.00	53.90	38.10	41.50	46.10	41.40	mm HG
pO2	216.00	130.00	44.00	191.00	116.00	33.30	80.00	76.00	45.00	82.00	mm HG
ctHb	127.00	105.00	85.00	105.00	112.00	119.00	130.00	118.00	102.00	124.00	g/L
Hctc	39.00	32.20	26.10	32.10	34.50	36.50	39.00	36.10	31.10	38.10	%
sO2	99.80	99.30	78.00	99.80	99.30	60.20	96.90	95.40	78.40	96.70	%
FO2 Hb	96.90	97.40	76.50	97.70	99.50	58.90	95.10	94.90	77.90	95.00	%
FCO Hb	1.80	0.70	1.00	0.80	1.00	1.10	1.30	1.00	1.10	1.00	%
FHH b	0.20	0.70	21.60	0.20	0.70	39.00	3.00	4.60	21.50	3.20	%
FMet Hb	1.10	1.20	0.90	1.30	- 1.20	1.00	0.60	- 0.50	- 0.50	0.80	%
c Ka +	4.80	3.50	3.50	3.60	3.70	3.50	4.10	3.70	3.40	3.60	mml/L

c Na+	144.00	146.00	141.00	140.00	145.00	138.00	137.00	137.00	140.00	142.00	mmo l/L
c Ca 2+	0.83	0.68	1.10	1.03	0.70	0.82	0.84	0.94	0.73	0.90	mmo l/L
c CL -	116.00	108.00	106.00	110.00	100.00	92.00	95.00	98.00	97.00	102.00	mmo l/L
cGlu	8.70	5.50	6.40	5.20	4.70	4.30	5.50	4.40	3.70	4.90	mmo l/L
cLac	1.20	1.80	0.90	0.60	0.60	0.80	0.80	0.60	0.80	0.70	mmo l/L
CRP	35.00	226.00	201.00	122.00	67.00	46.00	87.00	56.00	43.00	35.00	mg/L
Wbc	16.38	9.55	10.61	8.32	16.30	8.75	16.38	12.87	11.32	9.55	
Lym	13.90	22.60	14.70	15.80	10.50	15.00	13.90	17.20	19.60	22.60	
Fib	331.00	415.00	398.00	326.00	298.00	259.00	305.00	289.00	263.00	242.00	mg/d l
Pro Ca	2.1	3.7	4.9	7.7	6.30	5.20	7.20	3.40	1.90	0.80	

პაციენტი 3.

მამრ. 50 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.33	7.407	7.437	7.454	7.55	7.37	7.40	7.39	7.46	7.44	
pCO2	46.2	40	38	36.2	40.60	40.00	28.90	29.30	31.30	36.40	mmHG
pO2	252	129	109	137	158.00	163.00	116.00	90.90	97.50	41.40	mmHG
ctHb	95	75	90	89	90.00	104.00	97.00	89.00	100.00	163.00	g/L
Hctc	29	23	27.4	27.4	27.50	31.80	29.80	27.20	30.60	49.90	%
sO2	100.1	99.5	98.9	99.7	99.80	99.50	98.70	97.30	97.80	73.00	%
FO2Hb	98	98.5	97.1	97.8	97.60	97.90	97.30	95.70	96.00	71.70	%
FCO Hb	1.1	0.8	0.7	1	1.00	0.60	0.60	0.90	0.60	1.10	%
FHHb	-0.1	0.5	1.1	0.3	0.20	0.50	1.30	2.70	2.20	26.50	%
FMet Hb	1	0.2	1.1	0.9	1.20	1.00	0.80	0.70	1.20	0.70	%
c Ka +	3.3	3.9	2.6	3	3.90	3.40	3.90	3.40	3.50	3.80	mmol /L

c Na ⁺	148	147	136	132	143.00	142.00	138.00	138.00	133.00	128.00	mmol /L
c Ca ²⁺	0.72	0.9	0.82	0.71	0.84	0.77	0.81	0.87	0.81	0.67	mmol /L
c CL ⁻	108	112	101	95	103.00	105.00	105.00	106.00	99.00	91.00	mmol /L
cGlu	12.8	7.4	6.2	9.2	6.80	5.40	6.10	5.30	7.50	5.80	mmol /L
cLac	2.6	0.8	0.8	1.3	1.40	0.80	0.70	0.80	0.50	1.20	mmol /L
CRP	<5,0	99	153	228	205.00	221.00	127.00	117.00	44.00	8.60	mg/L
Wbc	10.84	9.56	10.8	9.62	15.62	17.07	13.51	11.86	12.87	7.87	
Lym	58.8	8.2	12.2	14.9	9.80	11.80	10.70	10.10	22.80	28.90	
Fib	178	394	407	415	403.00	389.00	353.00	323.00	304.00	233.00	mg/dl
Pro Ca	1.1	1.7	2.8	3.5	7.30	8.60	6.30	2.80	1.30	0.70	

პაციენტი 4

მდე დრ. 32 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.251	7.352	7.392	7.435	7.50	7.43	7.36	7.43	7.33	7.29	
pCO ₂	43.2	38	37	36.2	38.60	38.30	38.50	28.70	29.90	33.60	mm HG
pO ₂	243	126	103	112	148.00	152.00	95.60	89.30	81.40	53.20	mm HG
ctHb	98	77	93	91	93.00	108.00	101.00	92.00	104.00	168.00	g/L
Hctc	29	23	27.4	27.4	27.50	31.80	29.80	27.20	30.60	49.90	%
sO ₂	98.2	96.9	97.6	97.7	97.30	97.60	97.50	95.60	95.70	70.00	%
FO ₂ Hb	101	101.5	99.1	99.9	99.30	97.80	95.40	94.20	95.40	68.30	%
FCO ₂ Hb	1.2	0.9	0.8	0.9	0.80	0.80	0.70	0.80	0.50	0.90	%
FHHb	-0.2	0.3	0.7	0.6	0.50	0.60	1.10	2.60	4.60	21.30	%
FMet Hb	1.1	0.3	1.3	1	1.10	1.10	0.90	0.80	1.30	0.80	%

c Ka +	3.5	3.9	2.8	2.8	3.20	3.60	3.80	3.10	3.50	3.70	mmo l/L
c Na+	152	156	128	127	143.00	144.00	1.40	1.50	131.00	126.00	mmo l/L
c Ca 2+	0.62	0.83	0.72	0.72	0.76	0.71	0.82	0.86	0.86	0.68	mmo l/L
c CL -	105	110	96	93	102.00	103.00	104.00	104.00	98.00	96.00	mmo l/L
cGlu	11.9	7.9	6.4	9.3	6.50	5.60	6.70	5.40	6.80	5.60	mmo l/L
cLac	2.4	0.9	0.9	1.6	1.50	0.90	0.80	0.90	0.60	1.10	mmo l/L
CRP	16	92	138	205	198.00	213.00	123.00	99.00	36.00	8.60	mg/L
Wbc	9.53	7.94	9.46	9.45	13.80	15.90	11.80	10.80	9.86	6.34	
Lym	5.3	7.2	10.6	14.6	8.70	9.96	9.94	9.96	20.30	24.60	
Fib	203	376	406	486	436.00	386.00	352.00	315.00	289.00	227.00	mg/d l
Pro Ca	0.9	2.3	3.4	3.9	7.40	8.30	6.10	3.70	2.30	0.80	

პაციენტი 5.

მაძრ . 56 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.23	7.38	7.361	7.353	4.48	7.36	7.36	7.26	7.46	7.31	
pCO ₂	48.6	42.3	41.3	38.6	39.60	40.20	29.60	32.30	36.80	35.90	mm HG
pO ₂	244	163	123	135	146.00	158.00	112.00	87.60	91.50	38.60	mm HG
ctHb	89	73	82	86	91.00	109.00	95.00	83.00	102.00	153.00	g/L
Hctc	27	24	26.8	26.8	26.70	29.30	28.30	27.30	29.60	43.50	%
sO ₂	99.6	94.6	98.2	98.297	98.60	99.40	97.60	96.50	96.30	69.30	%
FO ₂ Hb	101	100.6	99.4	98.6	99.40	98.60	97.60	97.50	98.60	65.70	%
FCO ₂ Hb	0.9	0.7	0.6	0.9	0.90	0.70	0.80	0.80	0.70	1.00	%
FHHb	-0.2	0.3	1	0.5	0.30	0.40	1.10	2.60	3.60	21.70	%
FMet	0.9	0.6	0.8	0.8	1.10	1.30	0.90	0.80	1.10	0.90	%

Hb											
c Ka +	3.1	3	2.7	2.8	3.60	3.50	3.30	3.10	3.20	3.60	mmo l/L
c Na+	151	149	138	128	136.00	143.00	139.00	138.00	134.00	130.00	mmo l/L
c Ca 2+	0.82	1.1	0.96	0.82	0.96	0.82	0.79	0.78	0.78	0.59	mmo l/L
c CL -	105	118	104	98	108.00	112.00	118.00	105.00	98.00	89.00	mmo l/L
cGlu 8	11.8	6.9	5.9	8.3	7.60	4.90	5.60	5.60	6.80	5.60	mmo l/L
cLac	2.3	0.9	0.9	1.2	1.30	0.90	0.80	0.70	0.60	1.30	mmo l/L
CRP	28	106	156	228	199.00	187.00	106.00	99.36	55.40	8.90	mg/L
Wbc	9.86	8.96	9.74	9.36	14.90	17.62	12.70	11.83	10.86	8.13	
Lym	26.4	8.6	13.8	19.6	12.60	12.80	10.70	9.60	23.80	32.60	
Fib	168	346	389	402	384.00	359.00	334.00	315.00	282.00	226.00	mg/d l
Pro Ca	1.3	1.5	2.7	3.6	6.80	8.40	6.10	3.80	2.10	0.90	

პაციენტი 6.

მამრ . 42 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.261	7.364	7.352	7.366	7.51	7.29	7.38	7.38	7.43	7.39	
pCO 2	52.4	38.6	35.4	38.9	42.10	39.60	32.50	32.60	32.70	35.80	mm HG
pO2	246	134	125	145	159.00	168.00	117.00	90.20	95.60	48.30	mm HG
ctHb	98	76	93	86	92.00	106.00	98.00	86.00	103.00	159.00	g/L
Hctc	32	26	30.4	30.8	30.60	34.60	29.70	29.60	32.60	50.20	%
sO2	106	103	98.9	103.6	103.40	106.70	104.80	101.60	101.80	83.20	%
FO2 Hb	102	95.6	97.6	100.5	100.60	98.60	96.40	93.50	91.30	72.60	%
FCO Hb	1	0.9	0.6	0.8	1.10	0.80	0.60	0.80	0.70	1.00	%
FHH b	0.1	0.4	1	0.6	0.50	0.40	0.80	1.50	10.30	28.90	%

FMet Hb	1.2	0.6	1.3	1.2	1.50	103. 00	0.90	0.80	0.90	0.80	%
c Ka +	3.6	4.1	3.5	2.8	3.60	2.90	3.40	3.00	3.10	3.60	mmo l/L
c Na ⁺	156	154	145	139	138. 00	137. 00	132. 00	136. 00	131. 00	129. 00	mmo l/L
c Ca 2+	0.8 1	0.9 6	0.86	0.73	0.82	0.76	0.79	0.73	0.69	0.63	mmo l/L
c CL -	111	117	99	97	100. 00	101. 00	102. 00	104. 00	98.0 0	96.0 0	mmo l/L
cGlu 8	11. 8	6.9	6.3	8.6	7.50	6.40	5.40	5.20	8.60	6.20	mmo l/L
cLac	2.4	1	0.8	1.1	1.60	0.70	0.80	0.40	0.80	1.10	mmo l/L
CRP	23	45	99	129	186. 00	201. 00	117. 00	106. 00	73.0 0	12.3 0	mg/L
Wbc	10. 32	9.8 7	10.3	9.63	14.6 0	15.4 0	13.6 0	12.3 0	11.8 0	8.80	
Lym	12. 2	9.6	11.3	15.6	10.2 0	11.6 0	10.3 0	15.6 0	18.9 0	24.8 0	
Fib	182	368	406	417	400. 00	386. 00	353. 00	312. 00	256. 00	234. 00	mg/d l
Pro Ca	0.9	1.3	2.3	3.2	6.20	7.10	6.20	4.10	2.80	0.90	

პაციენტი 7.

მდე დრ. 38 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.4 1	7.4 3	7.46	7.51	7.46	7.39	7.41	7.29	7.35	7.34	
pCO 2	42. 6	38. 6	37.9	38.7	39.6 0	38.9 0	31.8 0	29.7 0	34.5 0	37.6 0	mm HG
pO2	249	138	104	116	145. 00	159. 00	126. 00	92.7 0	98.9 0	56.8 0	mm HG
ctHb	83	72	86	86	93.0 0	106. 00	96.0 0	86.0 0	96.0 0	152. 00	g/L
Hctc	33	27	29.6	29.7	29.3 0	31.4 0	32.6 0	29.6 0	32.1 0	46.7 0	%
sO2	99. 6	97. 6	103. 6	103. 1	102. 80	104. 60	105. 30	96.7 0	89.3 0	78.6 0	%
FO2 Hb	96. 3	97. 6	89.6	96.4	98.6 0	99.7 0	96.3 0	94.5 0	88.6 0	72.6 0	%
FCO Hb	1	0.9	0.8	1.1	1.20	0.90	0.80	0.60	0.80	1.30	%
FHH	0.3	0.7	1.6	1.2	0.80	0.90	1.90	3.30	6.20	29.4	%

b										0	
FMet Hb	1.1	0.6	0.9	0.8	1.30	1.20	0.80	0.80	0.90	0.80	%
c Ka +	3.4	3.8	2.7	3.1	3.70	3.60	4.10	3.30	3.40	3.50	mmo l/L
c Na ⁺	152	153	129	124	138. 00	148. 00	135. 00	139. 00	134. 00	126. 00	mmo l/L
c Ca 2+	0.8 2	1.1	0.83	0.79	0.82	0.78	0.79	0.82	0.78	0.71	mmo l/L
c CL -	102	113	103	98	100. 00	101. 00	102. 00	103. 00	95.0 0	93.0 0	mmo l/L
cGlu 2	13. 2	7.9	6.4	8.9	9.20	6.30	5.80	4.80	5.50	5.40	mmo l/L
cLac	2	0.9	1.1	1.3	1.60	0.90	0.70	0.90	0.80	1.10	mmo l/L
CRP	8	38	69	115	189. 00	201. 00	156. 00	123. 00	55.0 0	10.3 0	mg/L
Wbc	9.9 8	9.4 6	9.96	9.58	16.5 0	17.8 0	12.8 0	10.5 0	11.6 0	8.36	
Lym	31. 3	9.2	13.6	16.4	11.3 0	12.8 0	10.3 0	9.81	19.6 0	23.5 6	
Fib	183	289	356	402	398. 00	976. 00	356. 00	316. 00	289. 00	216. 00	mg/d l
Pro Ca	0.8	2.1	2.6	3.3	6.40	7.80	5.80	3.40	1.90	0.80	

პაციენტი 8.

მამრ . 26 წ.	ღღე 1	ღღე 5	ღღე 10	ღღე 15	ღღე 20	ღღე 25	ღღე 30	ღღე 35	ღღე 40	ღღე 45	
pH	7.28	7.39	7.41	7.38	7.48	7.43	7.48	7.44	7.48	7.43	
pCO 2	46.5 0	35.8 0	39.6 0	34.7 0	40.1 0	47.6 0	37.9 0	38.6 0	37.9 0	42.6 0	mm HG
pO2	201. 00	156. 00	123. 00	149. 00	99.0 0	89.0 0	82.0 0	106. 00	76.0 0	86.0 0	mm HG
ctHb	132. 00	111. 00	95.0 0	100. 00	106. 00	108. 00	124. 00	118. 00	106. 00	127. 00	g/L
Hctc	40.1 0	35.6 0	24.6 0	33.6 0	38.6 0	36.7 0	39.8 0	35.9 0	36.4 0	37.5 0	%
sO2	101. 30	102. 40	96.4 0	96.5 0	97.4 0	65.4 0	89.6 0	101. 00	84.7 0	94.6 0	%
FO2 Hb	95.4 0	96.8 0	86.4 0	92.4 0	93.6 0	68.4 0	86.2 0	89.3 0	76.2 0	93.6 0	%
FCO Hb	1.60	0.80	1.10	0.80	1.30	1.50	1.30	1.20	0.90	1.10	%

FHH b	0.40	0.50	11.3 0	0.50	0.80	31.2 0	3.10	5.20	14.6 0	3.40	%
FMet Hb	1.30	1.50	0.80	1.20	0.70	1.20	0.50	- 0.60	- 0.60	0.70	%
c Ka +	5.80	3.60	3.70	3.50	3.90	3.40	3.90	3.50	3.70	3.40	mmo l/L
c Na ⁺	152. 00	151. 00	148. 00	143. 00	146. 00	139. 00	138. 00	139. 00	140. 00	142. 00	mmo l/L
c Ca 2+	0.76	0.75	1.20	1.02	0.85	0.93	0.74	0.96	0.76	0.82	mmo l/L
c CL -	126. 00	112. 00	114. 00	119. 00	105. 00	98.0 0	98.0 0	95.0 0	97.0 0	105. 00	mmo l/L
cGlu	9.10	6.30	6.40	5.30	4.80	4.20	5.10	4.70	4.10	4.50	mmo l/L
cLac	1.50	1.40	1.60	0.70	0.80	0.70	0.70	0.60	0.70	0.90	mmo l/L
CRP	28.0 0	221. 00	186. 00	156. 00	103. 00	56.0 0	63.0 0	42.0 0	35.0 0	24.0 0	mg/ L
Wbc	14.6 0	10.3 0	10.9 0	8.78	15.4 0	9.65	15.7 1	13.6 0	12.4 0	10.2 4	
Lym	14.8 0	21.2 0	15.6 0	14.8 0	11.5 0	14.6 0	16.8 0	17.9 0	18.4 0	21.6 0	
Fib	312. 00	387. 00	356. 00	315. 00	297. 30	276. 00	297. 00	267. 00	254. 00	234. 00	mg/d l
Pro Ca	1.8	2.7	4.2	5.4	5.90	6.20	5.60	3.10	1.50	1.10	

პაციენტი 9.

მამრ . 62 წ.	ღღმ 1	ღღმ 5	ღღმ 10	ღღმ 15	ღღმ 20	ღღმ 25	ღღმ 30	ღღმ 35	ღღმ 40	ღღმ 45	
pH	7.45	7.43	7.49	7.39	7.45	7.51	7.38	7.41	7.39	7.45	
pCO 2	39.5 0	37.6 0	39.6 0	35.7 0	39.6 0	48.6 0	37.4 0	40.3 0	43.6 0	38.6 0	mm HG
pO2	196. 00	133. 00	56.0 0	146. 00	136. 00	39.0 0	85.0 0	76.0 0	68.0 0	79.0 0	mm HG
ctHb	124. 00	113. 00	89.0 0	113. 00	124. 00	118. 00	134. 00	123. 00	124. 00	118. 00	g/L
Hctc	40.2 0	36.4 0	28.6 0	31.4 0	33.4 0	35.7 0	38.7 0	35.4 0	33.4 0	36.4 0	%
sO2	98.6 0	98.4 0	86.4 0	94.6 0	92.4 0	72.4 0	93.4 0	91.3 0	69.4 0	96.5 0	%
FO2 Hb	96.9 0	97.4 0	76.5 0	97.7 0	99.5 0	58.9 0	95.1 0	94.9 0	77.9 0	95.0 0	%
FCO Hb	1.50	0.90	1.10	0.90	1.20	1.30	1.10	0.80	0.90	1.20	%

FHH b	0.60	0.80	15.4 0	0.60	1.20	26.4 0	6.40	5.20	18.6 0	4.50	%
FMet Hb	1.20	1.30	1.10	1.40	- 0.80	1.20	0.80	- 0.70	- 0.80	1.00	%
c Ka +	4.20	3.80	3.40	3.90	3.50	3.30	3.70	3.60	3.70	3.20	mmo l/L
c Na ⁺	138. 00	142. 00	138. 00	136. 00	137. 00	134. 00	141. 00	136. 00	138. 00	142. 00	mmo l/L
c Ca 2 ⁺	0.96	0.78	1.00	1.00	0.80	0.90	1.01	0.96	0.81	0.93	mmo l/L
c CL -	113. 00	102. 00	112. 00	109. 00	103. 00	96.0 0	92.0 0	96.0 0	93.0 0	101. 00	mmo l/L
cGlu	6.90	5.40	7.20	5.40	4.80	4.10	5.20	4.70	3.80	4.60	mmo l/L
cLac	1.10	1.50	1.30	0.80	0.70	1.10	0.80	0.70	0.80	0.80	mmo l/L
CRP	9.00	119. 00	198. 00	134. 00	86.0 0	54.0 0	48.0 0	53.0 0	38.0 0	31.0 0	mg/ L
Wbc	15.2 4	12.5 2	12.4 0	9.63	13.6 0	9.30	14.2 5	11.3 2	10.0 2	9.63	
Lym	14.6 0	21.4 0	15.8 0	16.4 0	11.2 3	14.5 2	12.7 0	16.2 0	18.2 0	20.7 0	
Fib	324. 00	389. 00	375. 00	312. 00	286. 00	263. 00	289. 00	276. 00	254. 00	238. 00	mg/d l
Pro Ca	1.8	2.7	5.4	6.3	5.40	5.80	7.30	3.20	1.40	1.00	

პაციენტი 10.

მამრ . 37 წ.	ღღმ 1	ღღმ 5	ღღმ 10	ღღმ 15	ღღმ 20	ღღმ 25	ღღმ 30	ღღმ 35	ღღმ 40	ღღმ 45	
pH	7.43	7.42	7.38	7.36	7.42	7.43	7.49	7.42	7.39	7.42	
pCO 2	43.9 0	32.4 0	38.6 0	36.4 0	48.0 0	48.9 0	37.8 0	39.4 0	42.6 0	38.7 0	mm HG
pO2	176. 00	156. 00	49.7 0	194. 00	146. 00	76.0 0	92.0 0	77.0 0	58.0 0	79.0 0	mm HG
ctHb	124. 00	108. 00	89.0 0	109. 00	118. 00	121. 00	129. 00	120. 00	104. 00	118. 00	g/L
Hctc	37.4 6	33.4 7	29.6 7	31.8 7	34.6 9	34.7 8	38.2 8	34.1 5	32.4 5	36.7 6	%
sO2	101. 30	102. 60	83.6 0	92.4 0	94.7 0	70.4 0	86.4 0	97.6 0	76.2 0	92.7 0	%
FO2 Hb	98.3 4	96.7 0	79.6 0	96.7 0	98.5 0	67.2 0	91.4 0	88.4 0	79.1 0	92.4 0	%
FCO Hb	1.60	0.90	1.30	0.90	1.10	1.20	1.30	1.20	1.10	1.20	%

FHH b	0.30	0.80	14.3 0	0.90	0.70	24.9 0	6.40	8.70	5.30	2.80	%
FMet Hb	1.00	1.10	0.80	1.30	- 0.70	- 0.20	0.70	- 0.30	- 0.20	0.70	%
c Ka +	4.50	3.20	3.20	3.40	3.20	3.20	3.70	3.40	3.10	3.40	mmo l/L
c Na ⁺	138. 00	137. 00	136. 00	135. 00	142. 00	135. 00	137. 00	132. 00	138. 00	143. 00	mmo l/L
c Ca 2+	0.84	0.76	0.98	0.92	0.67	0.76	0.83	0.78	0.69	0.83	mmo l/L
c CL -	114. 00	106. 00	104. 00	107. 00	97.0 0	91.0 0	93.0 0	95.0 0	96.0 0	99.0 0	mmo l/L
cGlu	7.80	6.40	7.20	6.20	4.30	3.80	4.30	4.90	4.60	4.40	mmo l/L
cLac	1.20	1.60	1.30	0.70	0.80	0.90	1.10	0.80	0.60	0.70	mmo l/L
CRP	42.0 0	223. 00	196. 00	134. 00	72.0 0	52.0 0	83.0 0	42.0 0	38.0 0	36.0 0	mg/ L
Wbc	14.3 3	10.2 4	10.5 4	8.63	15.9 6	9.86	13.7 8	11.9 6	10.2 6	8.96	
Lym	16.3 0	16.3 0	13.4 0	14.6 0	11.3 0	14.5 0	14.9 0	16.3 0	18.4 0	21.6 0	
Fib	314. 00	410. 00	379. 00	364. 00	297. 00	267. 00	301. 00	378. 00	351. 00	231. 00	mg/d l
Pro Ca	2.3	3.9	5.5	6.9	6.70	7.70	5.20	3.80	2.80	0.90	

პაციენტი 11.

მაძრ . 49 წ.	ღღე 1	ღღე 5	ღღე 10	ღღე 15	ღღე 20	ღღე 25	ღღე 30	ღღე 35	ღღე 40	ღღე 45	
pH	7.38	7.41	7.43	7.41	7.45	7.42	7.43	7.44	7.43	7.47	
pCO 2	39.0 0	37.0 0	39.5 0	36.7 0	40.0 0	43.0 0	48.0 0	46.7 0	42.9 0	43.2 0	mm HG
pO2	196. 00	138. 00	49.0 0	134. 00	156. 00	49.0 0	98.0 0	72.0 0	56.0 0	76.0 0	mm HG
ctHb	135. 00	124. 00	96.0 0	116. 00	107. 00	726. 00	138. 00	16.0 0	108. 00	119. 00	g/L
Hctc	36.8 0	33.6 0	28.4 0	34.5 0	35.5 0	39.4 0	38.4 0	37.6 0	33.2 0	38.4 0	%
sO2	89.6 0	92.4 0	82.3 0	99.4 0	97.6 0	74.3 0	95.4 0	97.8 0	80.3 0	97.6 0	%
FO2 Hb	98.6 0	98.4 0	86.4 0	94.6 0	92.4 0	72.4 0	93.4 0	91.3 0	69.4 0	96.5 0	%
FCO Hb	1.60	0.80	1.20	0.90	1.20	1.20	1.10	0.90	1.00	1.10	%

FHH b	0.30	0.60	1.30	16.7 0	2.60	21.6 0	5.60	4.60	3.30	2.90	%
FMet Hb	1.30	1.20	1.10	1.10	- 0.80	1.50	0.80	- 0.90	- 0.80	1.20	%
c Ka +	4.30	3.70	3.50	3.70	3.40	3.30	3.80	3.40	3.50	3.70	mmo l/L
c Na ⁺	141. 00	143. 00	148. 00	143. 00	140. 00	137. 00	135. 00	132. 00	145. 00	148. 00	mmo l/L
c Ca 2 ⁺	0.98	0.78	0.90	1.20	0.80	1.23	0.87	0.93	0.82	1.00	mmo l/L
c CL -	111. 00	103. 00	108. 00	103. 00	101. 00	96.0 0	98.0 0	99.0 0	94.0 0	98.0 0	mmo l/L
cGlu	7.60	5.60	7.20	6.30	4.80	5.30	5.60	4.90	4.30	5.10	mmo l/L
cLac	1.10	1.70	1.30	0.90	0.80	1.10	0.90	0.70	0.90	0.70	mmo l/L
CRP	3.80	136. 00	176. 00	139. 00	88.0 0	59.0 0	83.0 0	56.0 0	48.0 0	37.0 0	mg/ L
Wbc	17.3 2	10.6 0	10.7 5	9.63	17.6 4	9.76	12.6 7	16.8 5	12.7 0	8.97	
Lym	15.2 0	18.9 0	16.2 0	16.6 0	12.3 0	16.4 0	14.6 0	16.7 0	18.4 0	20.6 0	
Fib	298. 00	356. 00	394. 00	354. 00	292. 00	246. 00	311. 00	299. 00	245. 00	236. 00	mg/d l
Pro Ca	5.3	3.1	4.5	6.4	5.80	4.90	6.80	4.40	2.10	1.00	

პაციენტი 12:

მამრ . 39 წ.	ღღმ 1	ღღმ 5	ღღმ 10	ღღმ 15	ღღმ 20	ღღმ 25	ღღმ 30	ღღმ 35	ღღმ 40	ღღმ 45	
pH	7.19	7.23	7.41	7.39	7.36	7.37	7.44	7.35	7.20	7.19	
pCO 2	53.0 0	46.9 0	46.3 0	38.4 0	39.7 0	34.8 0	38.7 0	41.6 0	42.8 0	52.9 0	mm HG
pO2	49.0 0	43.0 0	154. 00	201. 00	159. 00	89.0 0	167. 00	96.0 0	56.0 0	38.0 0	mm HG
ctHb	146. 00	39.0 0	86.0 0	81.0 0	158. 00	144. 00	123. 00	79.0 0	76.0 0	52.0 0	g/L
Hctc	44.6 0	38.7 0	29.6 0	25.6 0	59.7 0	39.8 0	34.6 0	29.8 0	27.6 0	15.9 0	%
sO2	78.9 0	76.8 0	83.4 0	103. 40	96.7 0	98.8 0	105. 40	96.4 0	83.6 0	56.4 0	%
FO2 Hb	70.3 0	72.6 0	99.6 0	96.4 0	98.6 0	93.4 0	93.8 0	86.7 0	76.6 0	51.4 0	%
FCO Hb	5.70	1.40	0.90	0.80	0.70	1.20	1.10	1.30	0.80	1.10	%

FHH b	23.4 0	22.5 0	1.20	2.30	0.90	3.60	2.90	6.10	12.6 0	39.7 0	%
FMet Hb	1.20	1.00	0.90	0.70	0.80	0.90	0.70	0.90	1.00	0.90	%
c Ka +	2.00	2.90	3.60	3.50	3.10	3.30	3.60	3.70	3.60	3.80	mmo l/L
c Na ⁺	142. 00	149. 00	133. 00	128. 00	138. 00	128. 00	119. 00	156. 00	142. 00	152. 00	mmo l/L
c Ca 2+	0.99	0.93	0.82	0.96	2.35	8.62	23.5 2	3.60	2.14	0.86	mmo l/L
c CL -	111. 00	108. 00	99.0 0	92.0 0	109. 00	97.0 0	83.0 0	125. 00	114. 00	123. 00	mmo l/L
cGlu	8.30	6.30	7.40	10.4 0	10.6 0	4.80	5.60	4.10	5.70	4.90	mmo l/L
cLac	2.30	1.90	1.40	1.80	1.90	2.60	1.60	1.70	1.50	2.20	mmo l/L
CRP	49.0 0	138. 00	156. 00	167. 00	156. 00	38.0 0	68.0 0	63.0 0	114. 00	159. 00	mg/ L
Wbc	5.78	12.6 4	11.1 1	36.7 0	13.5 6	32.7 0	29.8 6	26.7 4	13.5 6	12.4 1	
Lym	12.9 0	5.50	9.40	6.50	5.10	1.30	2.70	3.80	4.60	3.70	
Fib	189. 00	249. 00	283. 00	386. 00	462. 00	567. 00	523. 00	401. 00	2.86	176. 00	mg/d l
Pro Ca	0.8	3.7	4.1	5.2	4.40	5.90	6.60	7.80	9.10	9.60	

პაციენტი 13.

მდე დრ. 26 წ.	ღღე 1	ღღე 5	ღღე 10	ღღე 15	ღღე 20	ღღე 25	ღღე 30	ღღე 35	ღღე 40	ღღე 45	
pH	7.43	7.39	7.36	7.42	7.43	7.42	7.49	7.46	7.41	7.42	
pCO 2	39.6 0	37.8 0	39.7 0	36.7 0	43.6 0	52.1 0	39.7 0	43.1 0	42.9 0	43.7 0	mm HG
pO2	189. 00	156. 00	69.0 0	152. 00	23.0 0	49.0 0	83.0 0	62.0 0	48.0 0	86.0 0	mm HG
ctHb	136. 00	104. 00	82.0 0	107. 00	119. 00	127. 00	136. 00	117. 00	109. 00	129. 00	g/L
Hctc	41.6 0	33.2 0	29.7 0	28.7 0	33.7 0	37.4 0	38.9 0	38.1 0	33.8 0	37.4 0	%
sO2	96.8 0	99.4 0	79.2 0	103. 50	96.7 0	63.4 0	97.6 0	93.7 0	79.6 0	92.4 0	%
FO2 Hb	97.2 0	96.7 0	78.9 0	89.6 0	97.6 0	69.1 0	86.4 0	92.6 0	78.1 0	95.4 0	%
FCO Hb	1.30	0.80	1.00	0.90	1.30	1.20	1.00	0.80	0.80	1.10	%

FHH b	0.60	0.80	1.30	2.60	6.70	32.7 0	3.40	4.50	19.6 0	3.80	%
FMet Hb	1.20	1.30	0.80	1.10	1.30	1.50	0.80	0.60	1.30	0.90	%
c Ka +	3.20	3.60	3.70	3.40	3.80	3.70	4.60	3.80	3.60	3.90	mmo l/L
c Na ⁺	143. 00	146. 00	142. 00	141. 00	147. 00	141. 00	137. 00	138. 00	143. 00	144. 00	mmo l/L
c Ca 2+	0.93	0.85	0.96	1.10	0.83	0.86	0.86	0.93	0.76	0.86	mmo l/L
c CL -	113. 00	105. 00	105. 00	112. 00	108. 00	93.0 0	94.0 0	93.0 0	99.0 0	105. 00	mmo l/L
cGlu	7.60	6.40	4.90	5.60	4.40	4.10	5.90	4.30	3.80	4.50	mmo l/L
cLac	1.50	1.80	1.20	0.80	0.90	0.70	0.60	0.70	0.90	0.90	mmo l/L
CRP	12.0 0	113. 00	256. 00	138. 00	96.0 0	54.0 0	76.0 0	63.0 0	39.0 0	37.0 0	mg/ L
Wbc	17.2 3	9.52	10.3 4	9.46	15.3 6	9.45	15.2 7	13.6 4	13.4 6	9.47	
Lym	14.6 0	18.6 0	17.6 0	16.5 0	12.3 0	14.7 0	16.4 0	18.7 0	16.7 0	19.6 0	
Fib	332. 00	394. 00	406. 00	354. 00	311. 00	278. 00	285. 00	276. 00	254. 00	231. 00	mg/d l
Pro Ca	2.3	2.9	5.4	6.1	5.60	5.40	6.60	3.30	2.10	1.30	

პაციენტი 14.

მდე დრ. 52 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.38	7.41	7.43	7.42	7.43	7.43	7.46	7.44	7.38	7.43	
pCO 2	41.3 0	37.6 0	39.4 0	37.6 0	42.5 0	49.3 0	39.7 0	40.1 0	43.6 0	42.3 0	mm HG
pO2	198. 00	136. 00	56.0 0	148. 00	164. 00	83.0 0	113. 00	74.0 0	58.0 0	88.0 0	mm HG
ctHb	134. 00	108. 00	98.0 0	102. 00	126. 00	122. 00	138. 00	134. 00	124. 00	126. 00	g/L
Hctc	37.6 0	33.9 0	28.4 0	31.9 0	35.6 0	36.7 0	38.9 0	37.5 0	33.1 0	37.1 0	%
sO2	98.6 0	97.6 0	79.6 0	96.6 0	98.7 0	76.4 0	89.7 0	96.2 0	76.1 0	89.3 0	%
FO2 Hb	97.6 0	98., 7	77.8 0	96.4 0	98.7 0	68.4 0	96.1 0	93.4 0	86.4 0	93.2 0	%
FCO Hb	1.70	0.80	1.20	0.90	1.30	1.20	1.10	0.90	0.70	0.90	%

FHH b	0.60	0.80	3.90	0.80	0.40	0.90	2.70	5.70	16.8 0	3.90	%
FMet Hb	1.20	1.30	0.80	1.20	0.30	1.30	0.10	0.30	0.60	0.90	%
c Ka +	5.20	3.60	3.70	3.40	3.50	3.20	4.40	3.80	3.30	3.50	mmo l/L
c Na ⁺	152. 00	159. 00	143. 00	137. 00	136. 00	136. 00	133. 00	132. 00	196. 00	142. 00	mmo l/L
c Ca 2+	0.91	0.86	1.21	0.94	0.83	0.78	0.86	0.96	0.73	0.86	mmo l/L
c CL -	112. 00	113. 00	105. 00	116. 00	96.0 0	94.0 0	99.0 0	91.0 0	97.0 0	104. 00	mmo l/L
cGlu	7.60	5.40	6.60	5.40	4.20	4.30	5.60	4.10	3.80	4.70	mmo l/L
cLac	1.30	1.70	0.80	0.90	1.10	0.90	0.90	0.80	0.60	0.80	mmo l/L
CRP	56.0 0	179. 00	231. 00	143. 00	69.0 0	49.0 0	92.0 0	53.0 0	43.0 0	32.0 0	mg/ L
Wbc	14.6 3	8.70	12.3 7	9.56	14.7 6	9.86	12.7 6	13.4 5	12.9 5	11.3 4	
Lym	14.6 0	18.7 0	13.6 0	14.6 0	12.8 0	18.9 0	17.6 0	16.4 0	18.2 0	21.3 0	
Fib	229. 00	346. 00	408. 00	367. 00	246. 00	257. 00	301. 00	284. 00	263. 00	216. 00	mg/d l
Pro Ca	1.9	2.7	3.8	6.7	7.20	6.10	5.80	2.80	1.70	0.80	

პაციენტი 15.

მამრ . 56 წ.	ღღმ 1	ღღმ 5	ღღმ 10	ღღმ 15	ღღმ 20	ღღმ 25	ღღმ 30	ღღმ 35	ღღმ 40	ღღმ 45	
pH	7.29	7.43	7.46	7.39	7.43	7.38	7.52	7.43	7.38	7.42	
pCO 2	45.6 0	39.6 0	43.8 0	37.9 0	42.6 0	53.8 0	39.7 0	42.7 0	48.9 0	42.7 0	mm HG
pO2	209. 00	156. 00	175. 60	168. 00	158. 00	94.5 0	72.0 0	76.0 0	52.0 0	93.5 0	mm HG
ctHb	128. 00	106. 00	89.0 0	103. 00	116. 00	123. 00	134. 00	128. 00	106. 00	126. 00	g/L
Hctc	38.6 0	34.6 0	31.1 0	33.7 0	36.8 0	37.9 0	37.4 0	36.4 0	33.9 0	34.2 0	%
sO2	92.7 0	93.7 0	86.3 0	96.7 0	99.7 0	98.6 0	97.6 0	96.4 0	86.4 0	97.6 0	%
FO2 Hb	97.6 0	96.8 0	86.7 0	96.8 0	98.4 0	67.9 0	94.2 0	96.7 0	87.6 0	96.4 0	%
FCO Hb	1.90	0.90	0.70	1.10	1.00	1.90	1.20	1.30	1.20	1.20	%

FHH b	0.60	0.90	14.6 0	0.60	1.30	26.7 0	2.90	4.60	19.6 0	3.40	%
FMet Hb	1.30	1.20	0.90	1.30	- 2.10	1.30	0.80	0.40	0.60	0.70	%
c Ka +	4.90	3.50	3.90	3.40	3.70	3.40	4.60	3.80	3.20	3.30	mmo l/L
c Na ⁺	145. 00	146. 00	141. 00	139. 00	152. 00	136. 00	127. 00	132. 00	138. 00	143. 00	mmo l/L
c Ca 2 ⁺	0.93	0.78	1.30	1.21	0.86	0.83	0.89	0.94	0.73	0.83	mmo l/L
c CL -	112. 00	110. 00	103. 00	105. 00	103. 00	96.0 0	93.0 0	94.0 0	92.0 0	109. 00	mmo l/L
cGlu	8.40	5.70	6.30	5.40	4.60	4.20	5.30	4.10	3.90	4.20	mmo l/L
cLac	1.30	1.60	1.30	0.80	0.80	0.90	0.70	0.60	0.80	0.60	mmo l/L
CRP	34.0 0	136. 00	211. 00	196. 00	96.0 0	86.0 0	74.0 0	53.0 0	62.0 0	29.0 0	mg/ L
Wbc	14.5 3	10.6 3	9.86	8.64	16.3 7	9.49	12.8 6	12.7 1	13.9 0	12.3 1	
Lym	14.6 0	19.8 0	16.7 0	16.8 0	11.6 0	16.2 0	13.4 0	14.7 0	18.4 0	21.3 0	
Fib	364. 00	392. 00	346. 00	321. 00	289. 00	264. 00	341. 00	296. 00	264. 00	251. 00	mg/d l
Pro Ca	1.9	5.6	4.2	6.8	5.70	6.10	5.30	4.20	2.70	0.70	

პაციენტი 16

მაძრ . 38 წ.	ღღე 1	ღღე 5	ღღე 10	ღღე 15	ღღე 20	ღღე 25	ღღე 30	ღღე 35	ღღე 40	ღღე 45	
pH	7.44	7.36	7.45	7.46	7.43	7.43	7.42	7.39	7.36	7.21	
pCO 2	53.4 0	45.2 0	43.2 1	38.6 7	41.3 6	38.4 6	39.4 6	36.2 1	36.4 3	48.9 1	mm HG
pO2	43.6 7	42.3 0	153. 30	236. 90	139. 00	69.7 8	156. 60	79.6 0	56.4 0	33.4 0	mm HG
ctHb	137. 00	123. 00	91.0 0	86.0 0	168. 00	134. 00	126. 00	69.0 0	89.0 0	46.0 0	g/L
Hctc	44.3 0	36.8 0	32.6 0	38.7 0	56.4 0	38.9 0	36.8 0	23.4 0	26.3 0	12.9 0	%
sO2	78.6 0	75.4 0	89.7 0	96.6 0	99.7 0	95.2 0	96.8 0	94.4 0	76.9 0	53.6 0	%
FO2 Hb	73.6 0	72.9 0	92.7 0	96.8 0	96.8 0	94.6 0	97.3 0	93.7 0	76.8 0	47.6 0	%
FCO Hb	4.60	1.40	0.80	0.70	0.80	1.60	1.80	1.30	1.10	1.20	%

FHH b	22.6 0	23.4 0	0.80	0.30	0.80	4.30	0.10	5.60	18.6 0	58.7 0	%
FMet Hb	1.10	0.90	1.20	0.80	0.90	0.80	0.70	1.30	1.20	0.10	%
c Ka +	2.90	3.60	2.70	3.60	3.20	3.40	3.60	3.30	3.40	3.60	mmo l/L
c Na+	153. 00	139. 00	137. 00	146. 00	136. 00	128. 00	121. 00	126. 00	157. 00	155. 00	mmo l/L
c Ca 2+	0.89	0.95	0.86	0.95	0.91	1.40	1.30	0.97	1.34	0.53	mmo l/L
c CL -	106. 00	100. 00	96.0 0	97.0 0	103. 00	96.0 0	86.0 0	104. 00	117. 00	109. 00	mmo l/L
cGlu	8.80	5.60	7.30	9.60	5.30	4.50	5.00	4.70	6.30	4.30	mmo l/L
cLac	3.60	1.30	1.50	1.40	1.20	2.40	1.20	1.30	1.20	2.40	mmo l/L
CRP	56.0 0	162. 00	128. 00	205. 00	234. 00	194. 00	86.0 0	76.0 0	39.0 0	186. 00	mg/ L
Wbc	5.36	9.46	9.78	9.96	14.7 6	43.1 0	33.6 0	39.1 0	9.46	9.56	
Lym	13.0 0	3.40	9.40	3.60	4.80	0.90	3.60	5.00	4.20	3.60	
Fib	201. 00	486. 00	501. 00	546. 00	609. 00	465. 00	387. 00	256. 00	237. 00	184. 00	mg/d l
Pro Ca	1.3	5.4	5.9	8.2	7.90	6.40	6.90	8.80	10.6 0	11.3 0	

პაციენტი 17.

მამრ . 34 წ.	ღღე 1	ღღე 5	ღღე 10	ღღე 15	ღღე 20	ღღე 25	ღღე 30	ღღე 35	ღღე 40	ღღე 45	
pH	7.42	7.39	7.34	7.42	7.43	7.47	7.43	7.48	7.46	7.45	
pCO 2	43.6 0	35.6 0	38.4 0	36.9 0	41.0 0	48.6 0	37.4 0	42.6 0	50.1 0	39.6 0	mm HG
pO2	197. 40	134. 60	89.7 0	157. 40	114. 70	64.3 0	82.4 0	74.2 0	45.2 0	86.9 0	mm HG
ctHb	126. 00	105. 00	86.0 0	103. 00	114. 00	121. 00	136. 00	116. 00	109. 00	119. 00	g/L
Hctc	38.9 0	34.6 0	29.7 0	33.6 0	36.7 0	38.9 0	39.6 0	37.6 0	33.6 0	37.9 0	%
sO2	98.7 0	96.8 0	79.4 0	96.8 0	97.4 0	78.6 0	96.7 0	94.9 0	86.2 0	94.7 0	%
FO2 Hb	98.6 0	98.4 0	92.6 0	91.6 0	95.8 0	75.6 0	89.4 0	96.4 0	74.3 0	94.3 0	%
FCO Hb	1.20	0.90	1.20	0.90	1.20	1.10	1.30	1.20	1.10	0.90	%

FHH b	0.40	0.60	2.60	0.90	12.4 0	3.50	2.90	3.60	2.80	3.70	%
FMet Hb	0.80	1.30	1.20	1.20	0.00	1.20	0.80	0.10	0.30	0.90	%
c Ka +	5.20	3.60	3.40	3.40	3.80	3.60	3.90	4.10	3.30	3.70	mmo l/L
c Na ⁺	142. 00	140. 00	137. 00	138. 00	138. 00	136. 00	134. 00	139. 00	141. 00	138. 00	mmo l/L
c Ca 2 ⁺	0.91	0.83	1.20	1.30	0.86	0.86	0.84	0.91	0.76	0.93	mmo l/L
c CL -	113. 00	109. 00	105. 00	113. 00	102. 00	96.0 0	91.0 0	93.0 0	96.0 0	103. 00	mmo l/L
cGlu	7.90	5.60	6.10	5.50	5.10	4.20	5.30	4.10	3.60	4.60	mmo l/L
cLac	1.10	1.30	0.80	0.70	0.80	0.90	0.90	0.80	0.70	0.80	mmo l/L
CRP	69.0 0	211. 00	201. 00	136. 00	69.0 0	56.0 0	86.0 0	69.0 0	49.0 0	38.0 0	mg/ L
Wbc	14.5 6	12.3 6	9.78	8.36	12.4 6	9.46	12.6 4	13.8 2	10.3 6	9.43	
Lym	14.6 0	19.3 0	14.5 0	16.3 0	12.4 0	15.3 0	13.4 0	18.9 0	12.4 0	16.9 0	
Fib	326. 00	384. 00	369. 00	346. 00	321. 00	326. 00	289. 00	246. 00	273. 00	234. 00	mg/d l
Pro Ca	0.9	2.3	4.2	7.1	6.30	4.40	4.30	3.30	1.30	0.90	

პაციენტი 18.

მდე დრ. 72 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.28	7.36	7.41	7.52	7.38	7.36	7.43	7.46	7.39	7.49	
pCO 2	46.3 0	36.4 0	41.6 0	36.5 2	43.2 0	53.4 0	39.9 0	40.2 0	45.3 0	42.3 0	mm HG
pO2	202. 90	138. 40	91.0 0	164. 40	126. 40	67.4 0	83.4 0	78.6 0	56.9 0	86.7 0	mm HG
ctHb	136. 00	107. 00	96.0 0	107. 00	116.0 0	124. 00	134. 00	117.0 0	107. 00	123.0 0	g/L
Hctc	39.7 0	36.8 0	28.9 0	32.1 0	37.10	36.4 0	38.2 0	37.6 0	32.6 0	38.3 0	%
sO2	98.6 0	98.7 0	83.6 0	96.7 0	98.6 0	86.7 0	94.7 0	93.6 0	86.10	96.8 0	%
FO2 Hb	97.6 0	98.6 0	86.4 0	78.6 0	94.5 0	68.7 0	96.1 0	92.4 0	78.4 0	96.7 0	%
FCO	1.60	0.90	1.30	0.90	1.30	1.20	1.40	1.30	0.90	1.10	%

Hb											
FHH b	0.40	0.80	2.60	0.90	17.6 0	35.4 0	6.30	3.40	16.9 0	4.60	%
FMet Hb	1.30	1.10	0.80	1.10	0.20	1.30	0.70	0.20	0.30	0.60	%
c Ka +	4.30	3.60	3.10	3.20	3.60	3.50	4.30	3.80	3.90	3.40	mmo l/L
c Na ⁺	141. 00	143. 00	138. 00	145. 00	139.0 0	141.0 0	143. 00	135.0 0	146. 00	143.0 0	mmo l/L
c Ca 2+	0.96	0.78	1.20	1.06	0.94	0.88	0.96	0.83	0.74	0.91	mmo l/L
c CL -	121. 00	109. 00	108. 00	116.0 0	105.0 0	96.0 0	93.0 0	98.0 0	92.0 0	106. 00	mmo l/L
cGlu	8.30	5.10	6.30	4.90	4.30	4.40	5.30	4.70	3.90	4.40	mmo l/L
cLac	1.30	1.70	0.90	0.50	0.70	0.90	0.70	0.80	0.70	0.60	mmo l/L
CRP	136. 00	231. 00	208. 00	136. 00	96.0 0	214. 00	156. 00	98.0 0	73.0 0	37.0 0	mg/L
Wbc	16.2 1	10.3 2	9.26	8.64	14.63	12.8 6	17.63	11.46	12.6 9	10.61	
Lym	14.3 1	21.3 6	15.32	14.5 3	12.36	14.5 2	14.36	16.3 2	21.6 0	19.6 0	
Fib	356. 00	423. 00	357. 00	364. 00	289. 00	264. 00	331.0 0	333. 00	267. 00	246. 00	mg/d l
Pro Ca	2.9	3.3	4.1	5.6	5.20	4.30	6.40	3.10	2.00	0.90	

პაციენტი 19.

მდედრ. 58 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.39	7.4 2	7.52	7.29	7.21	7.36	7.46	7.33	7.26	7.16	
pCO ₂	52. 40	43.6 0	45.8 0	39.7 0	39.6 0	38.7 0	38.9 0	37.8 0	38.7 0	48.6 0	mm HG
pO ₂	48. 20	43.6 0	157. 40	249. 60	128. 40	98.6 0	175. 40	86.7 0	46.8 0	39.4 0	mm HG
ctHb	128. 00	109. 00	98.0 0	76.0 0	146. 00	134. 00	127. 00	84.0 0	83.0 0	38.0 0	g/L
Hctc	44. 60	37.9 0	32.4 0	28.6 0	36.9 0	39.7 0	36.4 0	24.9 0	29.7 0	23.7 0	%
sO ₂	77. 90	71.6 0	96.7 0	99.8 0	98.9 0	96.4 0	99.5 0	93.8 0	87.9 0	46.8 0	%
FO ₂ Hb	73.6 0	78.9 0	89.5 0	88.4 0	96.4 0	94.5 0	96.6 0	93.1 0	72.6 0	41.6 0	%

FCO _h	4.6 0	0.9 0	0.80	0.90	0.80	1.30	1.20	1.10	1.30	1.10	%
FHHb	22. 60	23.5 0	0.90	0.20	0.10	0.90	1.20	4.30	21.6 0	46.9 0	%
FMetHb	1.10	0.9 0	1.30	0.80	0.90	0.80	0.80	1.30	1.20	0.10	%
c Ka +	2.3 0	3.40	3.50	3.60	2.90	3.50	3.70	3.60	3.40	3.90	mm ol/L
c Na+	138. 00	342. 00	146. 00	128. 00	129. 00	126. 00	124. 00	144. 00	156. 00	162. 00	mm ol/L
c Ca 2+	0.9 2	0.9 6	0.89	0.96	0.93	1.50	1.07	0.96	1.12	0.64	mm ol/L
c CL -	102. 00	106. 00	96.0 0	94.0 0	105. 00	96.0 0	98.0 0	117. 00	119. 00	116. 00	mm ol/L
cGlu	9.6 0	6.4 0	7.30	9.90	6.40	5.60	5.80	4.50	6.30	3.90	mm ol/L
cLac	2.9 0	1.30	1.40	1.60	1.90	2.30	1.20	1.40	1.20	2.30	mm ol/L
CRP	43. 00	56.0 0	148. 00	234. 00	127. 00	167. 00	111. 00	79.0 0	102. 00	143. 00	mg/ L
Wbc	6.3 4	16.5 0	9.46	9.67	12.3 4	43.9 4	36.4 6	29.8 6	9.76	7.89	
Lym	13.4 6	3.60	8.40	6.40	3.60	0.90	4.60	7.90	6.10	4.60	
Fib	129. 00	438. 00	364. 00	508. 00	387. 00	469. 00	349. 00	276. 00	248. 00	183. 00	mg/ dl
Pro Ca	1.1	7.5	4.5	6.4	3.40	6.90	8.80	7.40	10.3 0	11.8 0	

პაციენტი 20

მამ რ. 44 წ.	დღ ე 1	დღ ე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.38	7.42	7.46	7.34	7.46	7.39	7.43	7.49	7.48	7.43	
pCO ₂	46.6 0	36.8 0	42.6 0	37.9 0	41.60	48.6 0	39.60	42.6 0	48.70	42.6 0	mm HG
pO ₂	196. 70	138. 40	59.4 0	186.9 0	147.6 0	63.90	89.70	75.4 0	65.40	84.6 0	mm HG
ctHb	126. 00	121. 00	96.0 0	104.0 0	114.0 0	116.0 0	128.0 0	124.0 0	101.0 0	119.0 0	g/L
Hctc	38.6 0	33.4 0	29.4 0	33.60	35.80	38.70	39.60	37.40	36.90	39.70	%
sO ₂	102. 00	96.7 0	87.2 0	96.8 0	99.40	80.4 0	97.6 0	96.8 0	82.70	96.30	%

FO2 Hb	97.96	96.80	83.20	96.70	98.20	68.70	93.30	94.80	72.90	94.30	%
FCO Hb	1.90	1.60	1.30	0.80	1.30	0.90	1.20	0.90	0.80	1.20	%
FHH b	0.30	0.80	1.20	2.30	0.90	23.40	3.60	5.40	18.30	6.30	%
FMe tHb	1.20	1.30	1.00	1.20	0.10	1.30	0.80	0.20	0.60	0.80	%
c Ka +	4.40	3.60	3.70	3.90	3.80	3.50	4.20	3.90	3.30	3.80	mm ol/L
c Na+	138.00	136.00	146.00	142.00	143.00	139.00	135.00	137.00	144.00	142.00	mm ol/L
c Ca 2+	0.92	0.78	1.06	11.10	0.80	0.81	0.88	0.96	0.73	0.92	mm ol/L
c CL -	112.00	106.00	103.00	102.00	106.00	96.00	93.00	94.00	92.00	104.00	mm ol/L
cGlu	8.30	5.60	6.30	5.50	5.30	4.80	5.30	4.70	4.10	4.30	mm ol/L
cLac	1.30	1.40	1.20	0.80	0.70	0.80	0.90	0.70	0.60	0.70	mm ol/L
CRP	126.00	214.00	196.00	134.00	86.00	56.00	76.00	63.00	41.00	28.00	mg/L
Wbc	17.32	12.56	12.36	9.67	14.63	9.86	13.75	13.46	11.23	9.23	
Lym	14.31	17.56	19.43	14.76	12.36	14.85	16.39	16.86	21.76	14.93	
Fib	384.00	426.00	389.00	368.00	349.00	286.00	312.00	326.00	316.00	287.00	mg/dl
Pro Ca	2.5	2.3	5.4	6.3	7.20	5.50	6.30	4.80	2.70	0.90	

პაციენტი 21

მამრ . 36 წ.	დღე 1	დღე 5	დღე 10	დღე 15	დღე 20	დღე 25	დღე 30	დღე 35	დღე 40	დღე 45	
pH	7.28	7.41	7.52	7.46	7.44	7.43	7.39	7.51	7.42	7.43	
pCO 2	37.60	36.70	39.60	36.70	46.90	48.30	38.60	43.60	47.80	43.50	mm HG
pO2	183.40	136.40	63.40	136.20	137.50	78.60	69.70	76.80	56.70	72.40	mm HG
ctHb	131.20	116.00	89.00	113.00	106.00	124.00	136.00	113.00	101.00	116.00	g/L
Hctc	41.30	36.60	29.60	33.60	37.60	36.90	39.10	38.60	34.80	36.60	%
sO2	98.6	96.7	98.5	96.4	98.4	63.4	89.7	96.8	86.4	95.6	%

	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
FO2 Hb	97.6 0	96.4 0	86.4 0	98.4 0	99.6 0	75.5 0	96.7 0	96.4 0	78.6 0	94.6 0	%
FCO Hb	1.50	0.90	0.70	0.60	1.20	1.00	1.30	1.30	0.80	0.90	%
FHH b	0.40	0.80	14.9 0	2.60	3.70	32.4 0	4.60	6.40	12.30	4.60	%
FMet Hb	1.20	1.10	0.80	1.20	0.20	1.30	0.20	1.20	0.20	0.90	%
c Ka +	4.20	3.60	3.40	3.40	3.60	3.80	4.20	3.90	3.60	3.50	mmo l/L
c Na+	136. 00	139. 00	137. 00	136. 00	146. 00	139.0 0	133.0 0	134. 00	146. 00	140. 00	mmo l/L
c Ca 2+	0.89	0.76	0.96	1.21	0.89	0.86	0.96	0.93	0.76	0.84	mmo l/L
c CL -	115. 00	107. 00	113.0 0	112.0 0	104. 00	97.0 0	92.0 0	93.0 0	94.0 0	103.0 0	mmo l/L
cGlu	7.60	6.40	6.30	5.80	5.60	4.20	5.60	4.30	3.40	4.20	mmo l/L
cLac	1.20	1.60	0.80	0.80	0.70	0.90	1.10	0.80	0.70	0.80	mmo l/L
CRP	46.0 0	62.0 0	162. 00	146. 00	89.0 0	63.0 0	94.0 0	76.0 0	52.0 0	41.0 0	mg/L
Wbc	17.4 6	12.6 4	12.3 6	9.76	12.48	9.94	13.46	13.7 6	15.60	8.94	
Lym	12.8 0	19.7 0	15.6 0	21.2 0	16.4 0	16.4 0	19.30	16.9 0	18.20	20.1 0	
Fib	329. 00	386. 00	395. 00	346. 00	284. 00	164. 00	302. 00	284. 00	256. 00	243. 00	mg/d l
Pro Ca	2.5	1.6	5.4	6.9	5.40	7.20	6.30	3.10	1.90	1.60	

IV. პოლიტრავმათ ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიკური შოკის ანტიბაქტერიული მკურნალობის თანამედროვე პრინციპები
(მიმოხილვა)

**Georgian Medical News. 2018 May;
Recent Principles of Antimicrobial Treatment in Polytrauma Induced Sepsis and Septic Shock
New Vision University**

Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L.

Polytrauma is a condition with high potential for causing death or disability. Trauma is the leading cause of death for people aged 1-44 years and is exceeded only by cancer and atherosclerotic disease in all age groups. Major trauma might be caused by penetrating and blunt injuries: Road-Traffic accidents, gunshot wounds, falls, stabbing wounds etc [7].

Only in the USA more than 180,000 people die from injury each year—1 person every 3 minutes. 2.5 million People were hospitalized due to injuries in 2014. Violence and injury has an alarming economic toll. The total cost for this in the United States was \$671 billion in 2013. Globally more than 6 million deaths per year are caused by different types of injuries. 20% of trauma deaths occur late after the injury. It is usually the result of sepsis, multi-system organ failure or other complications [7].

Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Septic shock is a subset of sepsis with circulatory and cellular/metabolic dysfunction associated with a higher risk of mortality. Sepsis and septic shock are major healthcare problems, affecting millions of people around the world each year [44]. Sepsis and septic shock are medical emergencies and similar to Polytrauma, acute myocardial infarction, or stroke, early identification and appropriate management in the initial hours after sepsis develop improves outcomes.

Before the advent of antibiotics, sepsis was considered almost inevitable after injury [45]. Although no longer the case, infection continues to be a common complication after traumatic injury and is associated with an increase in morbidity and mortality, and longer hospital stays [44].

The purpose of this literature review is to revisit the current strategy in diagnosing and in antimicrobial treatment of Polytrauma induced sepsis and septic shock in patients. The review is intended to compare the different guidelines and reveal the most recently evidence-based effective methods.

Methodology and Methods:

This search produced 112 abstracts that were reviewed for relevance. From these 52 potentially relevant papers were then reviewed.

Sterilization of cultures may happen just a few hours later after antimicrobial starts. Making identification of a pathogen is depended on obtaining cultures prior to the administration of antimicrobials. Identification makes de-escalation of therapy possible in Polytrauma induced sepsis and septic shock patients and this is associated with fewer side effects, lower costs and less resistant microorganisms - leading to improved outcomes. The disadvantage is that, delaying antimicrobials in order to obtain cultures increases the mortality risk in critically ill Polytrauma induced septic shock patients. Microbial cultures should be obtained from body fluids (wounds, cerebrospinal liquid, blood etc.). The decision from which sites to culture is made by treatment team. If the source of sepsis is apparent, taking cultures from all sites is not necessary. By suggestion 45 minutes is acceptable delay in order to obtain the cultures [15].

Initiating aggressive fluid resuscitation is very important when managing Polytrauma induced sepsis or septic shock patients; prompt intravenous infusion of antimicrobial agents is also a priority. This may require additional vascular access ports. Intraosseous access, which can be quickly and reliably established (even in adults), can be used to rapidly administer the initial doses of any antimicrobial [33]. In addition, intramuscular preparations are approved and available for several first-line β -lactams, including imipenem/cilastatin, cefepime, ceftriaxone, and ertapenem. If timely establishment of vascular access is not possible in intramuscular administration should be considered.

Septic shock is used by gram-negative bacteria, gram-positive, and mixed bacterial microorganisms. Some certain specific conditions put patients at risk for resistant or atypical pathogens. Neutropenic patients are at risk for an especially wide range of potential pathogens, including resistant gram-negative bacilli and *Candida* species. Patients with nosocomial acquisition of infection are prone to sepsis with vancomycin-resistant *Enterococci* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Failure to initiate appropriate empiric therapy in Polytrauma sepsis and septic shock patients is associated with a significant increase in morbidity and mortality [31]. The initial selection of antimicrobial therapy

must be broad enough to cover all likely pathogens. The choice of empiric antimicrobial therapy depends on complex issues related to the patient's history, clinical status, and local epidemiologic factors. Key patient factors include the chronic organ failures, medications, nature of the site of infection, concomitant underlying diseases, the different forms of immunocompromise, recent known infection and its treatment. In addition, the patient's location at the time of infection acquisition and local pathogen prevalence. Potential drug side effects must also be considered.

Optimal empiric antimicrobial regimen in Polytrauma induced sepsis and septic shock is the central determinants of outcome. The choice of empiric antimicrobial regimens in these patients is complex. Several factors must be assessed and used in determining the appropriate antimicrobial regimen at each medical center and for each patient. These include:

- Age and patient comorbidities including chronic illness and chronic organ dysfunction (e.g., liver or renal failure), the presence of invasive devices;
- The anatomic site of infection considering the typical pathogen profile;
- The resistance patterns of those prevalent pathogens;
- The presence of specific immune defects;
- Prevalent pathogens within the community, hospital, and even hospital ward.

The clinician must assess risk factors for infection with resistant pathogens including prolonged hospital facility stay, prior hospitalization, recent antimicrobial use and prior colonization. The occurrence of Polytrauma induced septic shock may be intrinsically associated with a higher probability of resistant isolates due to selection in failure to respond to earlier antimicrobials.

As the majority of Polytrauma induced severe sepsis and septic shock patients have immunocompromised condition, the initial empiric regimen should be broad enough to cover most pathogens isolated in healthcare-associated infections. Most frequently, a broad-spectrum carbapenem or extended-range penicillin/ β -lactamase inhibitor combination (e.g., ticarcillin/clavulanate or piperacillin/tazobactam) is used. However, third- or higher-generation cephalosporins can also be used, especially as part of a multidrug regimen. The specific regimen can and should be modified by knowledge of local microbiologic flora and by the anatomic site of infection if it is apparent.

To ensure a sufficiently broad spectrum of empiric coverage initially, multidrug therapy is often required. The addition of a supplemental gram-negative agent to the empiric regimen is recommended for critically ill Polytrauma induced septic patients at high risk of infection with such multidrug-resistant pathogens [27]. When the risk factors for MRSA exist, Teicoplanin, Vancomycin or another anti-MRSA agent can be used. A significant risk of infection with Legionella species mandates the addition of a fluoroquinolone or macrolide.

Candida species are likely pathogens when choosing initial therapy. Risk factors for Candida infections include prolonged administration of broad-spectrum antibiotics, prolonged hospital/ICU admission, recent fungal infection, immunocompromised status, prolonged invasive vascular devices, total parenteral nutrition, necrotizing pancreatitis, recent major surgeries and multisite colonization [49]. If the risk of Candida sepsis is sufficient to justify empiric antifungal therapy, the local pattern of the most prevalent Candida species, the selection of the specific agent should be tailored to the severity of illness and any recent exposure to antifungal drugs. Empiric use of an Echinocandin (Micafungin, Anidulafungin or Caspofungin) is preferred in most patients with severe illness; especially in those Polytrauma induced septic shock patients, who have recently been treated with other antifungal agents [49]. Triazoles are acceptable in hemodynamically stable and less ill patients. Liposomal formulations of Amphotericin B are a reasonable alternative to Echinocandins in patients with Echinocandin toxicity or intolerance [29]. Knowledge of local resistance patterns to antifungal agents should guide drug selection until fungal susceptibility test results are received. Rapid diagnostic testing using β -D-glucan or rapid polymerase chain reaction assays to minimize inappropriate anti-Candida therapy may have a supportive role.

Superior empiric coverage can be obtained using unit-specific local antibiograms. Early involvement of infectious diseases specialists improve outcome in some circumstances (e.g., S Aureus bacteremia) [3].

Generally, Polytrauma induced sepsis or septic shock patients warrant empiric broad-spectrum therapy until the causative organism and its antimicrobial susceptibilities are defined. Restriction of antimicrobials is an important strategy to reduce both the development of pathogen resistance and cost, it is not an appropriate strategy in the initial therapy for this patient population. The spectrum of coverage should be narrowed by eliminating unneeded antimicrobials and replacing broad-spectrum agents with more specific agents [18]. If pathogen is identified, de-escalation to the narrowest

effective agent should be implemented for most serious infections. However, approximately one third of patients with sepsis do not have a causative pathogen identified [18]. When infection is found not to be present, antimicrobial therapy should be stopped promptly to minimize the likelihood that the patient will become infected with an antimicrobial-resistant pathogen or develop a drug-related adverse effect. The decisions to continue, narrow, or stop antimicrobial therapy must be made on the basis of clinical information.

Early optimization of antimicrobial pharmacokinetics can improve the outcome of patients with severe infection. It should be considered that critically ill Polytrauma induced sepsis and septic shock patients have distinct differences from the typical infected patient that affect the optimal antimicrobial management strategy. These differences include a high prevalence of unrecognized immune dysfunction, an increased frequency of hepatic and renal dysfunction and a predisposition to infection with resistant organisms. Due to the rapid expansion of extracellular volume as a consequence of aggressive fluid resuscitation, most importantly with respect to initial empiric antimicrobial dosing is an increased volume of distribution for most antimicrobials. This results in a high frequency of suboptimal drug levels with a variety of antimicrobials in Polytrauma induced sepsis and septic shock patients [4]. Appropriate antimicrobial dosing is central to improving outcome given the marked increase in mortality and other adverse outcomes if there is a failure of rapid initiation of effective therapy. Antimicrobial therapy in these patients should always be initiated with a full, high end-loading dose of each agent used.

Antimicrobials have different required plasma targets for optimal outcomes. Failure to achieve peak plasma targets on initial dosing has been associated with clinical failure with Aminoglycosides. The clinical success rate for treatment of infections correlates with higher peak blood levels of Fluoroquinolones (e.g. nosocomial pneumonia) and Aminoglycosides (nosocomial pneumonia, gram-negative bacteremia and other serious infections) [8].

The dosing strategy for aminoglycosides and fluoroquinolones involves optimizing peak drug plasma concentrations. For aminoglycosides once daily dosing (5–7 mg/kg daily gentamicin equivalent). Once-daily dosing yields at least comparable clinical efficacy with possibly decreased renal toxicity compared to multiple daily dosing regimens. Patients with chronically mildly impaired renal function should still receive a once-daily-equivalent dose but would normally have an extended period (up to 3 days)

before the next dose. This dosing regimen should not be used in patients with severe renal function in whom the aminoglycoside is not expected to clear within several days. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides is primarily meant to ensure that trough concentrations are sufficiently low to minimize the potential for renal toxicity. For fluoroquinolones, an approach that optimizes the dose within a nontoxic range (e.g. levofloxacin, 750 mg every 24 hours or levofloxacin 750 mg every 24 hours) should provide the highest probability of a favorable microbiologic and clinical response [4].

Vancomycin is antibiotic whose efficacy is at least partially concentration-dependent. Dosing to a target of 15–20 mg/L is recommended by several authorities to maximize the probability of achieving appropriate pharmacodynamic targets, improve tissue penetration and optimize clinical outcomes [26, 47]. For Polytrauma induced sepsis and septic shock an intravenous loading dose of 25–30 mg/kg is suggested to rapidly achieve the target trough drug concentration. A loading dose of 1 gram of vancomycin will fail to achieve early therapeutic levels for a significant subset of patients. In fact, loading doses of antimicrobials with low volumes of distribution (teicoplanin, vancomycin, and colistin) are warranted in critically ill patients to more rapidly achieve therapeutic drug levels due to their expanded extracellular volume related to volume expansion following fluid resuscitation [28, 24]. Loading doses are also recommended for β -lactams administered as continuous or extended infusions to accelerate accumulation of drug to therapeutic levels [38].

Earlier that initial doses of β -lactams can be given as a bolus or rapid infusion to rapidly achieve therapeutic blood levels. However, following the initial dose, an extended infusion of drug over several hours rather than the standard 30 minutes has been recommended by some authorities [53]. In addition, some meta-analyses suggest that extended/continuous infusion of β -lactams may be more effective than intermittent rapid infusion, particularly for relatively resistant organisms and in critically ill patients with sepsis [14, 54].

The critically ill Polytrauma induced septic patients exhibit a variety of physiologic perturbations that dramatically alter antimicrobial pharmacokinetics. Pharmacokinetically optimized antimicrobial dosing strategies in these patients is very difficult. These include increased cardiac output, unstable hemodynamics, increased extracellular volume, affecting drug clearance (variable kidney and hepatic perfusion) and altered drug binding due to reduced serum albumin [39]. In addition, augmented renal

clearance is a recently described phenomenon that may lead to decreased serum antimicrobial levels in the early phase of sepsis [19]. These factors make individual assessment of optimal drug dosing difficult in critically ill patients and under-dosing is common in critically ill septic patients, but drug toxicity such as central nervous system irritation with β -lactams and renal injury with colistin is also seen [4, 40]. These problems make therapeutic drug monitoring important part of treatment for multiple antimicrobials for critically ill patients with sepsis.

The initial use of multidrug therapy is often required to ensure an appropriately broad-spectrum range of coverage for initial empiric treatment. The use of multidrug therapy for this purpose in severe infections is well understood.

The combination therapy means the use of two different classes of antibiotics (usually a β -lactam with a fluoroquinolone, aminoglycoside, or macrolide) for a single putative pathogen expected to be sensitive to both, particularly for purposes of accelerating pathogen clearance.

Combination therapy produces higher survival in patients with Polytrauma induced septic shock. A meta-regression study recommended combination therapy in patients with a mortality risk greater than 25% [9, 11]. When using a carbapenem as empiric therapy in a population at low risk for infection with resistant microorganisms, the addition of a fluoroquinolone does not improve patients' outcomes [6]. Despite the overall favorable evidence for combination therapy in septic shock in clinical scenarios of severe clinical illness (particularly septic shock), several days of combination therapy is biologically plausible and is likely to be clinically useful [9].

Prospective trials support initial combination therapy for selected patients with specific pathogens [34] but in most cases the offending pathogen is not known at the time of presentation. Therefore, specifying combination therapy to specific identified pathogens is useful only if more prolonged and targeted combination therapy is contemplated. In addition, with respect to multidrug-resistant pathogens, both individual studies and meta-analyses provide variable results depending on the pathogen and the clinical scenario (5, 34, 13, 23, and 50). The use of a specific form of combination therapy is for streptococcal toxic shock syndrome, for which animal models and uncontrolled, clinical experience demonstrate a survival advantage with penicillin and clindamycin, the latter as a transcriptional inhibitor to pyrogenic exotoxin super antigens [48].

The benefit of combination therapy in Polytrauma induced septic shock patients includes extended empiric therapy for culture-negative infections and extended definitive/targeted therapy where a pathogen is identified. In the case of neutropenia in the absence of septic shock, studies suggest that, while multidrug therapy to broaden pathogen coverage (e.g., to include *Candida* species) may be useful, combination therapy using a β -lactam and an aminoglycoside for purposes of accelerating pathogen clearance is not beneficial for less severely ill patients [16]. Combination therapy of this sort for even “high-risk” neutropenic patients with sepsis is inconsistently supported by several international expert groups [16]. This position against combination therapy for a single pathogen in any form of neutropenic infection emphatically does not preclude the use of multidrug therapy for the purpose of broadening the spectrum of antimicrobial treatment.

Early de-escalation of antimicrobial therapy has not been studied. However, observational studies have shown that early de-escalation of multidrug therapy is associated with equivalent or superior clinical outcomes in Polytrauma induced sepsis and septic shock [18, 25]; despite this, one study has indicated an increased frequency of super infection and longer ICU stay [25]. In addition to institutional benefit with respect to limiting a driver of antimicrobial resistance, early de-escalation can also benefit the individual patient [41].

Agreement is lacking on precise criteria for triggering de-escalation. Among approaches used by panel members are de-escalation based on: a) clinical progress, b) infection resolution as indicated by biomarkers (especially procalcitonin) and c) a relatively fixed duration of combination therapy. This lack of consensus on de-escalation criteria for combination therapy reflects the lack of solid data addressing this issue.

Prolonged unnecessary administration of antimicrobials is detrimental to society and to the individual patient. For individual patients, prolonged antibiotic therapy is associated with specific illnesses such as *Clostridium difficile* colitis and more broadly, an increased mortality risk [17].

The patient factors will influence the length of antibiotic therapy, but treatment duration up to 10 days is generally adequate for most serious infections [36]. Recent data recommends that some serious infections may be treated with shorter courses especially if there is a need for and successful provision of source control [42, 12]. Subgroup analysis of the most critically ill subjects in the short course of antimicrobials in the intra-abdominal sepsis

study of Sawyer et al demonstrated no difference in outcome based on the duration of therapy (as with the overall group) [42]. Treatment duration of 3 to 5 days or fewer was the same effective like to the duration of up to 10 days. The conditions where is an undrainable foci of infection, a slow clinical response, bacteremia with resistant *S aureus*, candidemia/invasive candidiasis [29] and other fungal infections, some viral infections and immunologic deficiencies [16].

The duration of therapy in critically ill patients should include immune status like a host factor. The patients with neutropenic infection and sepsis often require therapy for at least the duration of their neutropenia. The nature of the infecting pathogen also plays a role. In particular, uncomplicated *S aureus*-bacteremia requires at least 2 weeks of therapy, while as an endovascular infection complicated bacteremia requires treatment with 1.5 months of therapy. Uncomplicated bacteremia has been defined as: a) no implanted prostheses, b) exclusion of endocarditis, c) negative results of follow-up blood cultures drawn 2 to 4 days after the initial set, d) defervescence within 72 hours after the initiation of effective antibiotic therapy, and e) no evidence of metastatic infection. Patients with candidemia (whether or not catheter-associated) and deep *Candida* infections, whether or not associated with sepsis, require more prolonged therapy [29]. Highly resistant gram-negative pathogens with borderline sensitivity to utilized antimicrobials may be slow to clear and represent another example. The Duration of therapy might also get affected by the nature and site of infection. Osteomyelitis and larger abscesses require longer therapy as they have limited drug penetration. The severe disease more typically presents as cardiac failure/cardiogenic shock and emboli rather than as sepsis or septic shock, still it is well known that endocarditis requires prolonged antimicrobial therapy [2, 19]. In critically ill infected patients, a variety of other factors may play a role in determining the optimal duration of therapy. If the clinician is uncertain, infectious diseases consultation should be sought.

The decisions to narrow or stop antimicrobial therapy must ultimately be made on the basis of sound clinical judgment. Standard recommendations on duration of therapy in this document depend on inferences from less ill cohorts.

For complicated, critically ill patients with serious infections, noninfectious concurrent illness and medical interventions, even following control of infection - may produce signs and symptoms consistent with active infection. E.G.: an elevated white cell count may occur as a

consequence of corticosteroid administration or physiologic stress, pulmonary infiltrates and shortness of breath may be caused by pulmonary edema in addition to pneumonia; fever may be associated with certain drugs, including phenytoin and β -lactams. Additionally, there is a natural tendency to want to continue a therapy that is often seen as benign long enough to be confident of cure, but antimicrobials are not an entirely benign therapy. In low-risk patients, the adverse effects can outweigh any benefit. The potential harm associated with unnecessarily prolonged antimicrobial therapy, daily assessment for de-escalation of antimicrobial therapy is recommended in patients with septic shock and sepsis.

For the last several years, the role of biomarkers to assist in the diagnosis and management of infections has been extensively explored. The use of β -D-glucan and galactomannan to assist in the assessment of a broad range of fungal pathogens has become well accepted [1, 22]. The measurement of serum procalcitonin is commonly used in different parts of the world to assist in the diagnosis of acute infection and to help define the duration of antimicrobial therapy. A wide range of procalcitonin-based algorithms have been used to direct de-escalation of antimicrobial therapy in severe infections [35, 52, 51, and 46]. Still, no particular algorithm provides a clinical advantage over another. Literature suggests that use of such algorithms can speed safe antimicrobial de-escalation compared to standard clinical approaches with reduced antimicrobial consumption without an adverse effect on mortality. Recently, a randomized trial on procalcitonin use in critically ill patients with presumed bacterial infection demonstrated evidence of a reduction in duration of treatment and daily defined doses of antimicrobials [10]. Additionally, the procalcitonin group showed a significant decrease in mortality. The abovementioned finding is relevant with studies demonstrating an association between early antimicrobial de-escalation and survival in observational studies of Polytrauma induced sepsis and septic shock [17]. This benefit is not clear though, because another meta-analysis of randomized controlled studies of de-escalation failed to demonstrate a similar survival [30]. Meta-analyses also suggest that procalcitonin can also be used to assist in differentiating noninfectious and infectious conditions at presentation [52, 46]. The strongest evidence appears to relate to noninfectious pulmonary pathology vs bacterial pneumonia [46, 43]; in this study meta-analysis suggests that procalcitonin may assist in ICU patients - predicting the presence of bacteremia [21].

The procalcitonin and all other biomarkers can provide only supplemental and supportive data to clinical assessment. Decisions on

initiating, altering, or discontinuing antimicrobial therapy should never be made solely on the basis of changes in any biomarker.

Discussion

Polytrauma induced Sepsis and Septic shock is defined as a critical condition. Before advent of antibiotics, this condition was considered to be hopeless, so most of the literature suggested starting antimicrobial treatment as soon as possible. All the high quality studies agree that, the rapidity of administration appropriate antimicrobials is decreasing the chance of mortality, but still by suggestion 45 minutes is acceptable delay in order to obtain the cultures [15]. This time should be enough to obtain cultures prior to the administration of antimicrobials. The reason is that sterilization of cultures may happen just a few hours later after antimicrobial starts. Making identification of a pathogen in Polytrauma induced sepsis and a septic shock patient is depended on obtaining. Identification makes de-escalation of therapy possible. This is associated with fewer side effects, lower costs and less resistant microorganisms - leading to improved outcomes [17]. Recent studies demonstrated that in order to control severe presentations of Polytrauma induced sepsis, source control is crucial. As Polytrauma is a condition caused by multiple injuries, including abdominal, thoracic, and musculoskeletal and others, patients with sepsis and septic shock are more likely to suffer from decreased plasma levels. Thus in Polytrauma induced sepsis and septic shock patients initiating aggressive fluid resuscitation is more important compared to standard cases of sepsis and septic shock, prompt intra-venous infusion of antimicrobial agents is also a priority. In this type of patients more intra-vascular access devices are needed. The clinical success rate for treatment of infections correlates with higher peak blood levels of fluoroquinolones and aminoglycosides [8]. For the critically ill patients, unlikely to previously recommended standard dosing of antibiotics, recent studies have shown that loading doses are more effective (explained due to their expanded extracellular volume related to volume expansion following fluid resuscitation) [24]

Failure to initiate appropriate empiric therapy with Polytrauma induced sepsis and septic shock patients are associated with a significant increase in morbidity and mortality [31]. The initial selection of antimicrobial therapy must be broad enough to cover all likely pathogens. Even if septic shock is commonly used by gram-negative and gram-positive bacteria, unlike to previous studies the recent reviews demonstrated that there is no exact scheme of empiric antibiotics. The choice of optimal

empiric antimicrobial therapy depends on: patient's age, comorbidities, the anatomical site of infection (considering typical pathogen profile), resistance patterns of prevalent pathogens, the presence of specific immune defects and prevalent pathogens within the community. Recent articles show the increased incidence of immunologic deficiencies and resistance and the early de-escalation is considered to be even more important in reduction of mortality [15]. Most frequently, a broad-spectrum carbapenem or extended-range penicillin/ β -lactamase inhibitor combination is used.

When the risk factors for MRSA exist, Teicoplanin, Vancomycin or another anti-MRSA agent can be used [27].

Due to increased prevalence of Candida infections, recent studies emphasize the importance of antifungal treatment more. The reason for this increase is: the prolonged administration of broad-spectrum antibiotics, prolonged hospital/ICU admission, recent fungal infection, immunocompromised status, prolonged invasive vascular devices, total parenteral nutrition, necrotizing pancreatitis, recent major surgeries and multisite colonization. Empiric use of an echinocandin is preferred in most patients with severe illness [49].

Early de-escalation of antimicrobial therapy has not been well-studied. One study has indicated an increased frequency of super infection and longer ICU stay [25]. Still current guidelines recommend that some serious infections may be treated with shorter courses especially if there is a need for and successful provision of source control [42, 12]. The decisions to narrow or stop antimicrobial therapy must ultimately be made on the basis of sound clinical judgment.

For the last several years, the role of biomarkers to assist in the diagnosis and management of infections has been extensively explored. The procalcitonin group showed a significant decrease in mortality. The abovementioned finding is relevant with studies demonstrating an association between early antimicrobial de-escalation and survival in observational studies of Polytrauma induced sepsis and septic shock patients [17]. This benefit is not clear though, because another meta-analysis of randomized controlled studies of de-escalation failed to demonstrate a similar survival [30]. As there is no strong evidence, Procalcitonin can provide only supplemental and supportive data to clinical assessment. Decisions in treatment options should never be made solely on the basis of changes in any biomarker.

Conclusions:

In case of Polytrauma induced sepsis and septic patients the administration of empiric broad-spectrum intra-venous antimicrobials (one or more) needs to be initiated within one hour, in order to cover all likely pathogens - including bacterial and potentially fungal or viral coverage. The empiric antimicrobial therapy is recommended to be narrowed once pathogen is identified. The dosing strategies of antimicrobials are optimized based on specific drug properties, on accepted pharmacodynamic and pharmacokinetic principles. The combination therapy should not be routinely used for Polytrauma induced sepsis and bacteremia without shock. The combination therapy is initially used for septic shock, de-escalation with discontinuation of combination therapy within the first few days in response to clinical improvement and/or evidence of infection resolution is recommended. This applies to both targeted and empiric combination therapy. In standard cases, antimicrobial treatment duration up to 10 days is adequate for most serious infections associated with Polytrauma induced septic shock and sepsis. The longer courses are appropriate in patients who have a slow clinical response, some fungal and viral infections, or immunologic deficiencies and undrainable foci of infection, bacteremia with *S aureus*. The measurement of procalcitonin levels can be used to support shortening the duration of antimicrobial therapy in Polytrauma induced sepsis patients and to support discontinuation of empiric antibiotics in patients who initially appeared to have sepsis, but have limited clinical evidence of infection.

Key Words: Polytrauma, Intensive Care Unit, Sepsis, Septic Shock, Antimicrobial Treatment, Source Control, Guidelines, Evidence-Based, Literature, Resistance, Immunodeficiency, Analysis, Biomarkers, Empiric Antibiotics.

Reference:

1. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al; PCRAGA Study Group; Spanish Stem Cell Transplantation Group; Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:405–414.

2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1486.
3. Bai AD, Showler A, Burry L, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in Staphylococcus Aureus Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1451–1461.
4. Blot S, Koulenti D, Akova M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014;18:R99.
5. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, et al. Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3748–3753.
6. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:2390–2399.
7. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. [Web-based Injury Statistics Query and Reporting System \(WISQARS\) Injury Data](#). (2016)
8. Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, et al. Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:1111–1116.
9. Delannoy PY, Boussekey N, Devos P, et al. Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2293–2299.
10. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:819–827.

11. Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, et al; Edusepsis Study Group. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care*. 2012;16:R223.
12. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection— 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:2183–2191.
13. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:654–663.
14. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:272–282.
15. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42:1749–1755.
16. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56–e93.
17. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoreca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;1–9.
18. Guo Y, Gao W, Yang H, et al. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung*. 2016;45:454–459.
19. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al; Document Reviewers. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36:3075–3128.
20. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, et al. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2015;35:1063–1075.

21. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:474–481.
22. Hou TY, Wang SH, Liang SX, et al. The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One.* 2015;10:e0131602.
23. Hu Y, Li L, Li W, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:492–496.
24. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence.* 2014;5:80–97.
25. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al; AZUREA Network Investigators. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:1399–1408.
26. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother.* 2013;19:365–380.
27. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1742–1748.
28. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4241–4249.
29. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e1–50.
30. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:960–967.
31. Paul M, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4851–4863.

32. Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol.* 2014;93:1083–1095.
33. Petitpas F, Guenezan J, Vendevre T, et al. Use of intra-osseous access in adults: a systematic review. *Crit Care.* 2016;20:102.
34. Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:1675–1685.
35. Prkno A, Wacker C, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17:R291.
36. Pugh R, Grant C, Cooke RP et al.: Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 20158CD007577.
37. Rattan R, Allen CJ, et al. Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection Presenting with Sepsis Do Not Require Longer Duration of Antimicrobials. *J Am Coll Surg.* 2016;222:440–446.
38. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, et al. Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis.* 2014;59:905–907.
39. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, et al; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:498–509.
40. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014;58:1072–1083.
41. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, et al. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2014;15:417–424.
42. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015;372:1996–2005.

43. Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, et al; ProHOSP Study Group. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol.* 2014;175:464–472.
44. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:762–774.
45. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:775–787.
46. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2013;8:530–540.
47. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, et al. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:665–673.
48. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59:147–159.
49. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1555-64. 10.1001/jama.2016.14655
50. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, et al. β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:301–310.
51. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426–435.
52. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a

systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2015;1996v-xxv, 1-236.

53. Yost RJ, Cappelletty DM; RECEIPT Study group. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. Pharmacotherapy. 2011;31:767-775.

54. Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. J Crit Care. 2014;29:1089-1095.

რეზიუმე: პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიკური შოკის თანამედროვე ანტიბაქტერიული მეურნალობის პრინციპები

ბ. კანაშვილი, ხ. საგანელიძე, ლ. რატიანი – „ნიუ ვიუენ უნივერსიტეტი“

პოლიტრავმულ პაციენტებში სიკვდილიანობის 20% გვიან პერიოდზე მოდის, რაც უპირატესად სეფსისით და სეპტიკური შოკითაა განპირობებული. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიკური შოკის მართვის ერთ-ერთი საკვანძო ნაწილია ანტიბაქტერიული თერაპია. მისი თანამედროვე ასპექტების ცოდნა მიზანმიმართულია წამლებისადმი რეზისტენტობის და ხარჯვის შემცირებაზე, რაც საბოლოოდ სიკვდილიანობის შემცირების მანევრებელზე აისახება. მოწოდებულია მეურნალობის სხვადასხვა სქემა, სხვადასხვა კრიტერიუმის მიხედვით (პაციენტის ასაკი, ზოგადი მდგომარეობა, იმუნოდეფიციტი, დაზიანების უბანი და ა.შ.). საკვანძო სიტყვების და საძიებო პროგრამების გამოყენებით, მოძიებულ იქნა 112 სტატია. განხილულ იქნა პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში ანტიბიოტიკოთერაპიის დოზირების და ხანგრძლივობის თავისებურებანი, გამომწვევი წყაროს და ბაქტერიების (ასევე სოკოვანი დაავადებების) იდენტიფიკაციის მაქსიმალურად ეფექტური ღონისძიებები და აღნიშნული მოქმედებების მნიშვნელობა. ასევე შესწავლილ იქნა ბიომარკერების როლი პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიკური შოკის პროგნოზირებაში. თანამედროვე სტატიების ლიტერატურული მიმოხილვის ანალიზის გზით, შემუშავებულ იქნა რეკომენდაციები პოლიტრავმით

ინდუცირებული სეფსისის და სეპტიკური შოკის თანამედროვე ანტიბაქტერიული მართვის შესახებ.

Recent Principles of Antimicrobial Treatment in Polytrauma Induced Sepsis and Septic Shock

Kanashvili B., Saganelidze Kh., Ratiani L.. - „New Vision University”

20% of trauma deaths occur late after the injury. It is usually the result of sepsis, multi-system organ failure, or other complications. In Polytrauma induced sepsis and septic shock patients, antibacterial management is crucial. The knowledge of recent aspects of treatment is decreasing the costs and the resistance of pathogens, morbidity and mortality. Different models of treatment are suggested by authors, basically they are depended on: the patients age, their health condition, the factors of immunodeficiency, at the location of infection and others. Using the key words, the search engines produced articles and 112 of them were reviewed. The review was made on the studies about Polytrauma induced sepsis and septic shock patients, about their antimicrobial treatment dosage and duration, about the source control and about the methods of early identification of pathogens (Bacteria and Candida). The advantages and disadvantages of early identification were also studied. Also the role of biomarkers were also reviewed. Based on the review, recommendations are given about the recent principles of antibacterial treatment of Polytrauma induced sepsis and septic shock patients.

Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса и септического шока индуцированной политравмой – Канашвили Б., Саганелидзе Х., Ратиани Л.

20% смертности пациентов политравмой приходит на поздний период, который преимущественно вызван сепсисом и септическим шоком (Полиорганными расстройствами или другими осложнениями). Основной частью лечения сепсиса и септического шока индуцированной политравмой, является антибактериальная терапия. Знание современных аспектов нацелено на снижение патогенной устойчивости и снижение расхода лекарств, что влияет на уменьшение показателей смертности.

Различные схемы и методы лечения представлены по разным критериям: возраст, общее состояние, иммунный дефицит, область повреждения и т. д.

112 статей были найдены в соответствии ключевых слов исследуемых программ.

Определены особенности дозировки и продолжительности антибактериальной терапии сепсиса и септического шока вызванного политравмой, произошла идентификация каузативного источника бактерий и грибковых заболеваний; рассмотрены наиболее эффективные меры и значимость упомянутых действий. Был изучен роль биомаркеров для прогнозирования сепсиса и септического шока, вызванного политравмой. Обследованием современных статей и использованием анализа литературных данных, было разработано рекомендации по антибактериальному управлению сепсиса и септического шока, индуцированного политравмой.

V.პოლიტრავმულ პაციენტებში პროკალციტონინის და ლაქტატის როლის განსაზღვრა სეფსისის და სეპტიკური შოკის პროგნოზირებაში

Georgian Med News. 2018 Jun;

The Role of Procalcitonin and Blood Lactic Acid with Prognosis of Sepsis and Septic Shock In Polytrauma Patients

”New Vision University”

Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L.

Introduction:

Trauma is the leading cause of death for people aged 1-44 years and 20% of trauma deaths occur in the late period, after the injury. It is usually the result of Septic Shock/ Sepsis, multi-system organ failure, or other complications [2].

Sepsis is life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Septic shock is a subset of sepsis with circulatory and cellular/metabolic dysfunction associated with a higher risk of mortality. Septic Shock and Sepsis are major healthcare problems. The Sepsis and Septic Shock continue to be a complication after traumatic injury and are associated with an increase in morbidity and mortality and longer hospital stays [22].

In previous studies the blood culture, leukocyte counts and body fluid culture were used in the assessment and prognosis of patients with sepsis and septic shock, but these parameters had limited clinical application [4]. Procalcitonin is a hormonally inactive glycoprotein, which increases in critically ill patients [18, 19]. In cases of Hypoxia and hypo perfusion of tissues the blood lactate is an important biomarker as well. Still in some cases severe hypoxia is not associated with higher blood lactic acid levels [12]. Monitoring these two biomarker levels and their correlations is useful in order to assess the severity and prognosis of critically ill patients with sepsis and septic shock [1, 3, 20 and 24]. It should be mentioned that the application value of this biomarkers in polytrauma induced sepsis and septic shock patients is unclear.

Based on the periodic measurement of these two basic biomarker levels and their correlations with the other factors and indicators, the study intends to reveal the dynamic changes in the survival group. The study should be helpful for more making, more accurate prognosis and for early

detection of complications. An early identification and appropriate management are associated with the better outcomes.

Key Words: Polytrauma, Sepsis, Septic Shock, Lactate, Procalcitonin, Correlation

Materials and Methods: 26 patients developed Sepsis/Septic shock after being hospitalized with the diagnosis of Polytrauma. The basic data of patients: sex, age, the cause of polytrauma, the source of infection and mean time to onset were studied. The majority of them were caused by Road-Traffic Accidents (RTA). The remaining part was caused by other blunt and penetrating injuries. Male to Female Ratio - 15:11, 21 patients survived and 5 died. All the patients were more than 18 years and received treatment by the International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock [5, 6 and 7]. All the patients whose condition was satisfactory on the day 45th survived. In order to see the dynamic changes, the levels of indicators and biomarkers were studied on the 1st, 5th, 10th, 15th, 20th, 25th, 30th, 35th, 40th and 45th days after admission. Pearson correlation was used in order to assess the association of the levels of procalcitonin, blood lactic acid and others.

The data were analyzed using the SPSS software, version 20.0. The measurement data were calculated as mean +/- standard deviation; the comparisons between the groups were made by the T-test and the comparison procalcitonin and the blood lactate levels at different time levels at different days were conducted with the use of the repeated measures. The Pearson correlation analysis was used for detection of the prognostic correlations. The demonstrating statistical charts were made showing the changes of biomarkers at different points of time.

Results:

21 survived patients with the diagnosis of Polytrauma induced septic shock were involved. The levels of procalcitonin and blood lactate were monitored from the first day of admission in ICU through 45th day.

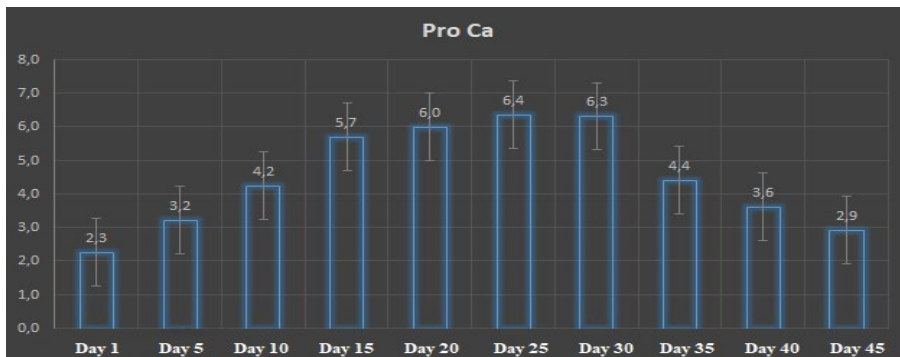


Figure 1. The dynamic changes of procalcitonin levels.

On the figure 1 we see how the procalcitonin level slowly changes during first 45 days - helpful to assess the severity and prognosis. The level achieves maximum from day 15th up to day 30th and decreases after in the survival group patients. The high initial level may be explained by the case of polytrauma. The level elevates during first 25 days and in survival patients decreases after a month. At the day 45th the level still does not return to normal. According to this chart we see significant deviation, which is likely caused by different types of polytrauma. Most of the patients were diagnosed to develop Sepsis/Septic Shock on approximately 9th day after admission. We can say that, the level of Pro Ca is always increasing after making the diagnosis of septic shock induced by polytrauma _ making it more reliable to be the biomarker for inflammatory changes.

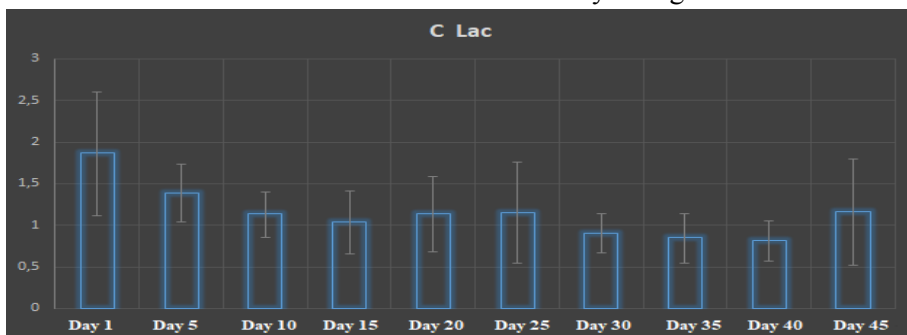


Figure 2. The dynamic changes of Blood Lactic Acid levels.

On the Figure 2 we see that the Blood Lactic Acid level is initially high, explained by the diagnosis of polytrauma which is associated with high risk of hypoxia. After the patients were admitted to ICU, using the pulse-oxymeter the level of oxygenation was monitored and if needed the oxygen therapy was started immediately - normalizing the level of Blood Lactic

Acid. We see no significant changes during the period of monitoring, explained by relevant oxygen therapy. This plays crucial role in survival, because without adequate perfusion of tissues by oxygen and fluid levels antimicrobial treatment is not enough for providing good outcomes.

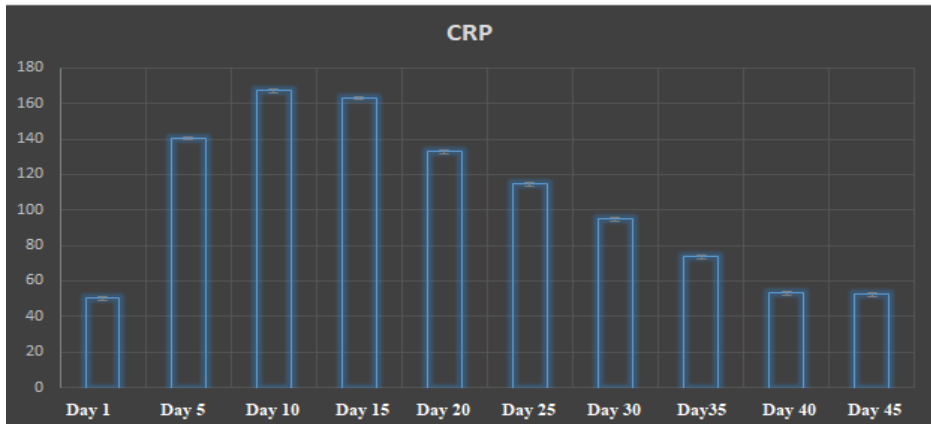


Figure 3. The Dynamic Changes of C - reactive protein (CRP) Levels.

CRP level is considered to be the indicator for the acute phase of pathology and we see it rises fast and first, followed by increase of Procalcitonin level - the biomarker for the severity of Sepsis and Septic shock. It rises significantly within first 5 days, achieves the maximum level at the days 10-15th and after that period of time decreases significantly in the survival group. When comparing Figure 1 and Figure 3, we can say that CRP is reacting fast to the inflammatory processes and after successful management it decreases fast. Procalcitonin level is increasing/decreasing more slowly.

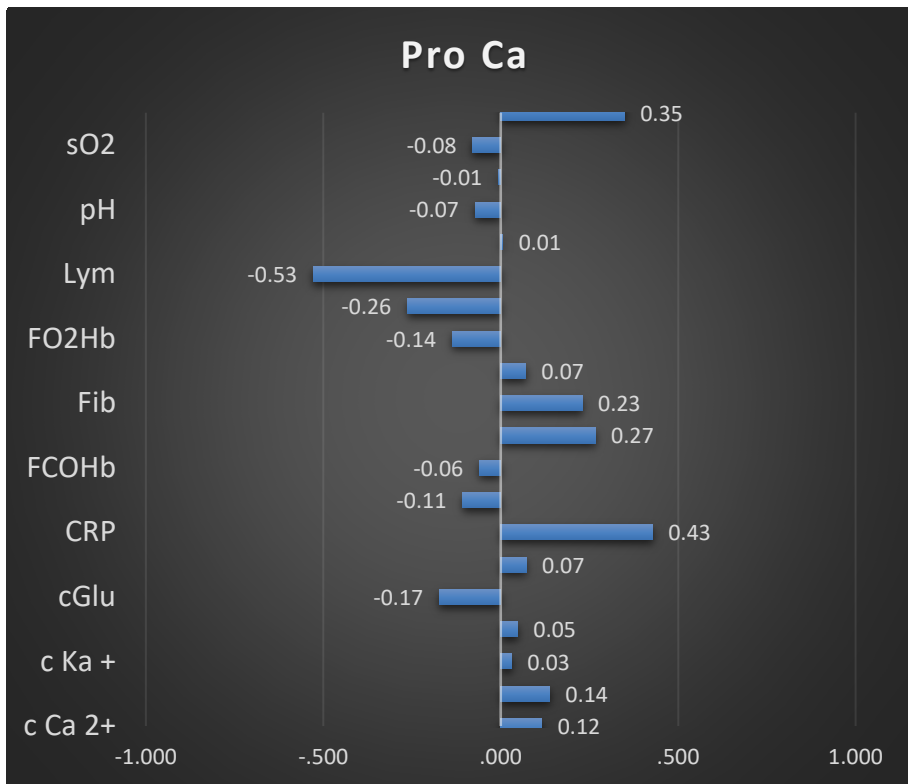


Figure 4. The correlation of Procalcitonin Levels with the other Analysis.

Figure 4 demonstrates the correlation of procalcitonin level with the other factor and indicators. Pro Ca has strong positive correlation with White Blood Cells (WBC) and C - reactive protein (CRP). Also it has strong negative correlation with Lymphocytes (LYM). The correlation less than 0.35 are not enough for making further judgments. If WBC and CRP levels elevates, the same happens to Pro Ca. If the Lymphocyte level elevates, this is indicator for the good outcomes, as Pro Ca level decreases. The Lactate level does not change significantly after patient is having adequate oxygen therapy, so we did not measure the correlation between Blood Lactic Acid and other factors and indicators.

Discussion:

Sepsis and Septic Shock induced by Polytrauma is a critical condition with high rate of mortality [11, 17]. The blood lactic acid level - mainly produced by erythrocyte, brain tissue and striated muscle, significantly rises in cases of tissue hypoxia - as a result of an anaerobic metabolism in the body. The degree of its changes in plasma depends on the metabolic rate of kidney and

liver [9]. The prognosis and mortality of the patients is related with the high blood lactate acid level - biomarker of organ function and energy metabolism [10]. The presence of hypoxia and hypo perfusion in the tissues is associated with oxygen supply insufficient for metabolism, resulting in a significant elevation in the blood lactate acid level. In patients with septic shock the clearance of lactic acid in the liver is greatly weakened, there by leading to a further rise in the blood lactic acid level [21]. Maintaining normal blood lactate level is important in patients with polytrauma induced sepsis or septic shock. Without having proper oxygenation, blood circulation and fluid volume levels, antimicrobial treatment is not enough to provide good outcomes [5, 6, and 7]. In all survived patients the blood lactate level was successfully managed. The initial level was increased due to hypoxia within the first few hours after an accident. Blood lactate did not show significant changes in survived patients, because as soon as they were admitted to ICU paced on adequate oxygen therapy. As the level of Blood lactic acid did not change much and was normal during our period of monitoring, we did not study it's correlation with the other analyzes results.

Recently the role of biomarker procalcitonin to assist in the diagnosis and management of infections has been extensively studied. Also it reveals complications at early stage. Thyroid C cells synthesize Procalcitonin the precursor of a calcitonin substance [8]. Different worldwide studies have shown that procalcitonin level is elevated in critically ill patients, including patients with: polytrauma, burns, medullary thyroid cancer and others [23]. Besides, procalcitonin can be used as an early indicator for the diagnosis and assessment of bacterial infectious diseases [14]. The procalcitonin levels decreased in dynamics significantly among the patients in the survival group [21]. It suggests lower procalcitonin level indicating better prognosis, which is consistent with that reported in previous literature [15].

Procalcitonin has a strong positive correlation with White Blood Cells (WBC) and C - reactive protein (CRP). Also it has strong negative correlation with Lymphocytes (LYM). In cases of Polytrauma induced sepsis or septic shock, it is high from the beginning and slowly increases within first 25 days. In cases of survival - decreases after 30 days. CRP Level as a specific factor showing the acute phase of inflammation, rises and decreases first followed by Procalcitonin level. The changes in WBC, CRP and LYM, as they strongly correlate with procalcitonin may also are useful in order to make a better monitoring, early detection of complications and prognosis.

As an acute phase protein C-reactive protein (CRP) is directly related to the inflammatory response and it has been used to monitor the course of infection [13]. CRP has a strong positive correlation with the level of Procalcitonin. Using charts we can assume that, CRP level is changing fast as a marker of an ongoing inflammatory process, Procalcitonin is changing more slowly, but is a better indicator for the severity of infectious condition.

Monitoring the changes in the procalcitonin level is a helpful tool in the assessment of prognosis in patients with sepsis. Even more studies are needed to analyze the value of the blood lactate acid and procalcitonin levels across the patients with septic shock/sepsis and Polytrauma. In conclusion, monitoring of the blood lactate acid and procalcitonin levels plays an important role in assessing the prognosis of septic shock. Studies with larger sample size are expected to provide theoretical foundation for the management of septic shock.

Reference:

- [1] A. Artero, R. Zaragoza, J. J. Camarena, S. Sancho, R. González, and J. M. Nogueira, “Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock,” *Journal of Critical Care*, vol. 25, no. 2, pp. 276–281, 2010.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) Injury Data. 2016
- [3] Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, et al. Comparison of serum amyloid Concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants, *J Perinato*, 2009, vol. 29 3 (pg. 225 -231)
- [4] Craig N. Morrell, Angela A. Aggrey, Lesley M. Chapman and Kristina L. Modjeski;
Blood 2014 123:2759-2767;
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb. 41(2):580-637.
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Ru benfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL and Moreno R.

- Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.
- [7] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL and Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
- [8] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infectious Dis* 2016; 16: 819–27.
- [9] Di Pasquale M, Ferrer M, Esperatti M, et al. Assessment of severity of ICU-acquired pneumonia and association with etiology. *Crit Care Med*. 2014;42:303–312. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a272a2.
- [10] Filho, Roberto Rabello; Rocha, Leonardo Lima; Corrêa, Thiago Domingos; Pessoa, Camila Menezes Souza; Colombo, Giancarlo; et al. Blood Lactate Levels Cutoff and Mortality Prediction in Sepsis—Time for a Reappraisal? a Retrospective Cohort Study. 2016 Vol. 46, Issue 5, P480-485
- [11] Hampshire PA, Guha A, Strong A, et al. An evaluation of the Charlson co-morbidity score for predicting sepsis after elective major surgery. *Indian J Crit Care Med* 2011;15(1):30-6.
- [12] Hernandez G, Castro R, Romero C, de la Hoz C, Angulo D, Aranguiz I, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: is it really septic shock? *J Crit Care*. 2011;26(4):435.e9-14.
- [13] Hoeboer SH, Groeneveld AB. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. *PLoS One*. 2013;8: e65564. pmid:23762396
- [14] Japiassu AM, Bozza FA. The many facets of procalcitonin in the critically ill population. *Crit Care Med* 2012;40:2903-05.
- [15] Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit Care* 2010;14:R205.
- [16] Klein Klouwenberg PM, Ong DS, Bos LD, de Beer FM, van Hooijdonk RT, Huson MA, et al. Interobserver agreement of Centers for Disease Control and Prevention criteria for classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2373–8
- [17] Mayr FB, Yende S and Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; 5: 4-11.

- [18] Osuchowski MF, Connett J, Welch K, et al. Stratification is the key: inflammatory biomarkers accurately direct immunomodulatory therapy in experimental sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:1567–73
- [19] Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(6):R291.
- [20] Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am. J. Clin. Pathol.* 135(2), 182–189 (2011).
- [21] Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, Ribas VJ, Pérez M, Bóveda JL, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva.* 2012;36(7):475-80.
- [22] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:762–774.
- [23] Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Gonzalez-Castro A, Garcia-Astudillo LA, Fernandez-Miret B. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva.* 2012;36(3):177–184. doi: 10.1016/j.medin.2011.09.008
- [24] Suzuki T, Israr MZ, Heaney LM, et al. Prognostic Role of Molecular Forms of B-Type Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure. *Clin Chem* 2017;63:880-6.

პოლიტრაფიულ პაციენტებში პროკალციტონინის და ლაქტატის როლის განსაზღვრა სეფსის და სეპტიკური შოკის პროგნოზირებაში

ბ. კანაშვილი, ხ. საგანელიძე, ლ. რატიანი - „ნიუ ვიჟენ უნივერსიტეტი“

სადღეისოდ ცნობილია ინფექციური პათოლოგიების დიაგნოსტიკასა და მენეჯმენტში ანთებითი ბიომარკერების როლი. პროკალციტონინი და ლაქტატი წარმოადგენენ იმ ინდიკატორებს, რომელთაც შეუძლიათ დახმარება გაგვიწიონ პოლიტრაფიით ინდუცირებული ინფექციური პათოლოგიების პრევენციაში, ადრეულ დიაგნოსტიკაში, გართულებათა მენეჯმენტსა და გამოსავლის პროგნოზირებაში.

შევისწავლეთ 21 პაციენტის შემთხვევა, რომელთაც დაავადების მიმდინარეობის ჰოსპიტალიზაციის სხვადასხვა ეტაპზე განუვითარდათ პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისი/სეპტიკური შოკი. აღნიშნული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა, გადარჩენილ პაციენტებში ტრავმის სხვადასხვა მექანიზმების შედეგად ინდუცირებული სეფსისის/სეპტიკური შოკის პირობებში, პროკალციტონინის და ლაქტატის დონეების დინამიკური ცვლილებების შესწავლა.

საწყის ეტაპზე პოლიტრავმულ პაციენტთა უმეტეს ნაწილს აღმოაჩნდა ლაქტატის დონის მაღალი მაჩვენებელი, რაც შესაბამისი ოქსიგენოთერაპიის/ვენტილიზაციის ოპტიმიზაციის შედეგად დინამიკაში ნორმალიზდა. ბიომარკერ პროკალციტონინის შემთხვევაში საპირისპირო დადგინდა. დინამიკაში ხორციელდებოდა სხვადასხვა ანთებით ფაქტორთან კორელაციის შესწავლა. ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში მოთავსებიდან პირველი 45 დღის მანძილზე, ხდებოდა მონაცემთა რეგისტრაცია, ვინაიდან ამ პერიოდში გადარჩენილ ყველა პაციენტს კარგი გამოსავალი ჰქონდა. დინამიკურ ცვლილებებზე დაკვირვების მიზნით, ყოველ 5 დღეში ერთხელ ხდებოდა ბიოქიმიური მარკერების განსაზღვრა და დამუშავება პირსონის საკორელაციო სქემით.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ლაქტატის დონის ნორმალიზება პირდაპირპროპორციულ კორელაციაში იყო რეკონვალესცენციასთან.

პროკალციტონინი წარმოადგენს დაავადების მიმდინარეობის სიმწვავის ინდიკატორს. მას გააჩნია პირდაპირპროპორციული კორელაცია ლეიკოციტებთან, ც-რეაქტიულ ცილასთან და უკუპროპორციული კორელაცია ლიმფოციტებთან. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის ან სეპტიკური შოკის შემთხვევაში, პროკალციტონინის დონე იწყებდა მატებას ტრავმული დაზიანებიდან 72 საათის განმავლობაში, პიკურ კონცენტრაციას აღწევდა პირველი 25 დღის პერიოდში და კვების ტენდენცია შეინიშნებოდა 30 დღის შემდეგ.

პათოლოგიის მიმდინარეობის სიმწვავის არასპეციფიკური ინდიკატორ ც-რეაქტიული ცილის მაღალი დონე მანიფესტირებდა ყველაზე სწრაფად, რასაც შემდგომში მოყვებოდა პროკალციტონინის დონის ცვლილებები.

სისტემური ანთებითი ფაქტორები, კერძოდ ლეიკოციტების და ლიმფოციტების რაოდენობა, ც-რეაქტიული ცილის კონცენტრაცია კორელაციაშია პროკალციტონინთან და შეუძლით მნიშვნელოვანი როლი შეასრულონ პოლიტრავმულ პაციენტებში სეფსისის/სეპტიკური შოკის ადრეულ დიაგნოსტიკასა და მართვაში.

The Role of Procalcitonin and Blood Lactic Acid with Prognosis of Sepsis and Septic Shock

Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L. ‘New Vision University’

Recently, the role of biomarkers to assist in the diagnosis and management of infections has been extensively explored. Based on the studies, Procalcitonin and Blood Lactic Acid can provide supportive data to clinical assessment in Polytrauma induced infectious pathology prevention, early evaluation, management of complications and predicting outcomes.

We studied the cases of 21 patients who developed Polytrauma induced Sepsis/Septic shock during different stages of hospitalization. We intended to study the dynamic level changes of Procalcitonin and Blood Lactic Acid in terms of Sepsis/Septic shock – induced by different types of trauma, in survived patients.

At the initial stage Blood Lactate level in polytrauma patients was high, which was dynamically normalized after starting optimization of ventilation/oxygen therapy. It was totally different in case of Biomarker Procalcitonin. So we monitored the dynamic changes of it and made the correlation between the other factors/indicators. The data was registered during the first 45 days after the admission in the ICU (intensive care unit), as all the patients who survived during this period of time had good outcome. In order to see the dynamic changes, the levels of biomarkers were measured in every 5 days and were studied using Pearson correlation scheme.

The study revealed that normalization of Blood Lactic Acid is in positive correlation with reconvalescence.

Procalcitonin is an indicator of illness progression severity. It has strong positive correlation with White Blood Cells (WBC) and C - reactive protein (CRP) and negative correlation with Lymphocytes (LYM). In cases of Polytrauma induced sepsis or septic shock, the level started to increase within first 72 hours after traumatic injury, pick concentration was achieved

within first 25 days high from the beginning and dynamically increases within first 25 days, the tendency of gradual decrease was seen after 30 days. C - reactive protein as a nonspecific indicator of severity in pathology progression, was manifested with high levels first, followed by the procalcitonin level changes.

The systematic inflammation factors, like the number of Leukocytes and Lymphocytes, concentration of C-reactive protein are in correlation with procalcitonin and can play a significant role in early evaluation and management of polytrauma induced Sepsis and Septic Shock.

Изучение роли прокальцитонина и лактата в прогнозе сепсиса и септического шока у пациентов с политравмой

Канашвили Б., Саганелидзе Х., Ратиани Л. "New Vision University"

В последние годы широко изучалась роль биомаркеров в диагностике и лечении инфекционных патологий. Пролактин и лактат являются теми индикаторами, которые могут помочь в превенции ранней диагностике и в менеджменте тех инфекции, которые индуцированы политравмой. Мы изучили историю болезни 21 пациента, у которых на ранних стадиях развился сепсис- септический шок, индуцированный политравмой. Целью данного исследования является изучение динамических изменений уровня прокальцитонина и лактата у пациентов с травмой индуцированной сепсисом-септическим шоком.

На ранних этапах у пациентов с политравмой выявился высокий показатель лактата, который в динамике нормализовался в условиях адекватной оксигенотерапии- оптимизации вентиляции. С биомаркером- прокальцитонином происходило противоположенное.

Происходило изучение корреляции разных факторов в динамике. В отделении интенсивной терапии происходила регистрация данных в первые 45 дней исходя из того, что у всех выживших пациентов был хороший исход. С целью наблюдения за динамическими изменениями, происходило измерение и обработка биохимических маркеров каждые 5 дней.

По результату исследования выявилось, что реконвалесценция находится в прямой зависимости с нормализацией уровня лактата.

Прокальцитонин является индикатором остроты течения заболевания. Он имеет прямую корреляцию с лейкоцитами и С-реакт. белками и обратное с лимфоцитами. При сепсисе- септическом шоке, индуцированном политравмой, уровень прокальцитонина начинает

повышаться в течении 72 часов, достигая пика в периоде 25 дней и тенденция понижения выявляется по окончании 30 дней.

В первую очередь выявляется повышение неспецифического индикатора С-реакт. белка, после следует изменение уровня прокальцитонина.

Системные факторы воспаления, в частности количество лейкоцитов и лимфоцитов, концентрация С-реакт. белка, находится в корреляции с прокальцитонином и может играть значительную роль в диагностике и лечение сепсиса/септического шока.

VI. წითელი სისხლის მარკერების კორელაცია პოლიტრავმათ ინდუცირებული სეფსის/სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში

Georgian Medical News. 2018 Sep;

The Correlation of Red Blood Factors in Polytrauma Induced Sepsis/Septic Shock Patients

Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L.

Tbilisi State Medical University; New Vision University

Introduction:

Trauma is still one of the leading causes of death worldwide. 39.5% of deaths occur in the hospitals [10]. Patients with polytrauma may suffer from complications like Sepsis/Septic Shock in the late period. The Polytrauma and subsequent surgical interventions promote inflammatory response, which may cause multiple organ injuries/failure and acute respiratory distress syndrome [2].

By the retrospective study using 2011-2012 years' data from the Norwegian Patient Registry and Statistics Norway, the annual population incidence of hospitalized sepsis was 140 patients per 100 000 inhabitants; ranging from 10 to 2270 per 100 000 in different age groups and with statistically significant male predominance in all adult cohorts. Hospital mortality for sepsis admissions was 19.4% and overall, 26.4% of the included patients died while hospitalized for sepsis [15]. Anemia is common among this type of patients and hematocrit of patients with Sepsis and Septic Shock is reported to be significantly lower, compared to the patients being hospitalized in the Emergency Department [8]. Wide range of studies suggested possible causes of anemia: severe blood loss due to polytrauma, iatrogenic blood loss, depression of serum iron levels, the decrease in the lifespan of erythrocytes and erythropoietin production [8,9,12,1,16]. In Acute phase multiple mechanisms influence the concentration of hemoglobin (ctHB) in polytrauma induced sepsis/septic shock patients.

Endothelial activation increases fluid sequestration and vascular permeability, leading to hemoconcentration [11,3]. On the other hand, shedding of carbohydrate-rich layer coating the endothelium leads to a release of encapsulated fluids into vascular space and to an increase of intravascular space. This mechanism may cause hemodilution. The prognosis and mortality of the polytrauma induced sepsis/septic shock patients are related to anemia. Both, the hypoxia and hypo perfusion in the

tissues is associated with oxygen supply insufficient for metabolism. Without having proper oxygenation, blood circulation and fluid volume levels, antimicrobial treatment is not enough to provide good outcomes [4, 5 and 6]. In polytrauma induced sepsis/septic shock patients, early detection of anemia, knowing the causing mechanisms and the correlations of different red blood factor levels, can improve the management and the patient outcomes. The successful treatment of polytrauma induced sepsis/a septic shock patient consists from: normalizing cellular oxygenation, optimizing the delivery of oxygen to tissues and avoiding acute distress syndrome and multiple organ failure syndromes [14]. Maintenance of adequate blood pressure and factor levels is suggested for minimalizing polytrauma induced sepsis and septic shock tissue damage [7].

We studied the dynamic correlation of different red blood markers and inflammatory indicators in Polytrauma induced sepsis/septic shock patients and the concept will play an important role in early detection and management of oxygenation. We hope that this will bring additional understandings and will be helpful to provide more successful treatment of polytrauma induced sepsis/septic shock patients.

Materials and Methods: We made a retrospective study of 26 patient cases, who developed Polytrauma induced Sepsis/Septic shock after hospitalization. 5 patients died and we made our study on 21 survived patients. All the patients were adults and received treatment by the International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock [4, 5 and 6], considering the bacterial spectrum. We studied the levels of red blood markers and inflammatory indicators, made their correlations during first 45 days after hospital admission. All the patients whose condition was satisfactory in this period of time survived. The factors studied and correlated by Pearson scheme were: sO₂ (Oxygen Saturation), Pro Ca (Procalcitonin), pO₂ (Pressure of Oxygen), Ph (Potential Hydrogen), pCO₂ (Carbon Dioxide Partial Pressure), Lym (Lymphocytes), FO₂Hb (Fractional Oxyhemoglobin), HcTc (Hematocrit), FMetHb (Fractional Methemoglobin), Fib (Fibrinogen), FHHb (Fractional Deoxyhemoglobin), FCOHb (Fractionated Carboxyhemoglobin), ctHb (Concentration of Hemoglobin), CRP (C-Reactive Protein), cLac (Concentration of Lactate), cGlu (Concentration of Glucose), c Na⁺ (Concentration of Natrium), c Ka⁺ (Concentration of Kalium), c Cl⁻ (Concentration of Chlorine), c Ca²⁺ (Concentration of Ionized Calcium).

The data were analyzed using the SPSS software, version 20.0. The Pearson correlation analysis was used for detection of the prognostic correlations. The demonstrating statistical charts were made.

Results:

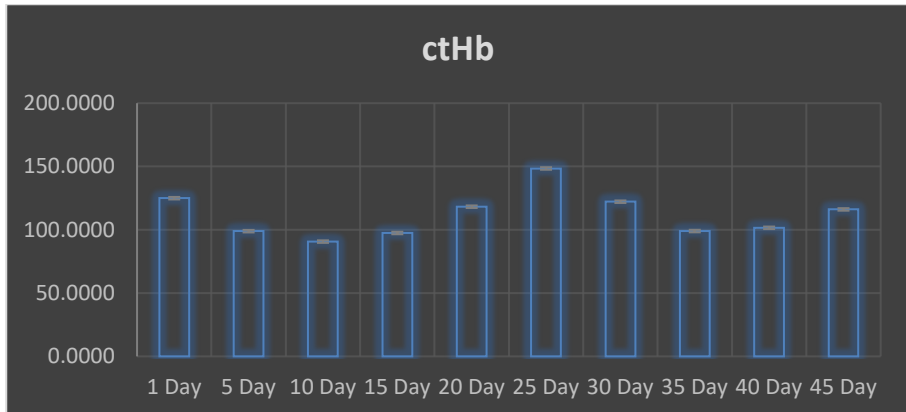


Figure 1. The Dynamic Changes of Hemoglobin Concentration level changes.

On the Figure 1, we see that initial concentration of Hemoglobin is getting low after polytrauma injury, likely caused by severe blood loss and by surgical interventions. On the day 10th it is decreased significantly, but after bone marrow depression caused by septic changes starts to improve, ctHb reaches maximum at the day 25. Afterwards it gradually returns back to normal level. If hemoglobin level decreased significantly, the patients died and were not included in our study. In successfully managed polytrauma induced septic shock patients, hemoglobin level changes gradually.

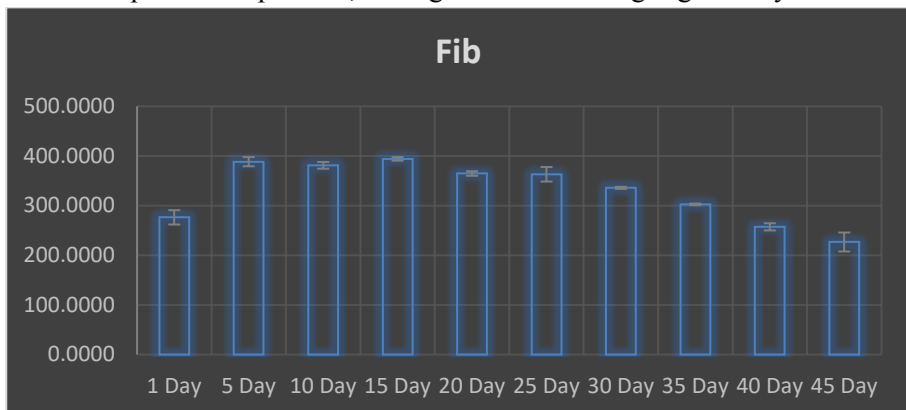


Figure 2. The Dynamic Changes of Fibrinogen blood level changes.

Fibrinogen activity usually reflects blood clotting ability. Low levels are often related to fibrinogen intensive consumption and may indicate existing Disseminated Intravascular Coagulation and Abnormal Fibrinolysis. This happen when body is overactive in clearing blood colts, low fibrinogen level also may cause thrombosis (coagulation activity increase). Fibrinogen is also a part of inflammatory response and studies confirmed that in patients with septic complications fibrinogen level is often elevated [13]. Thus sepsis may be regarded as an uncontrolled inflammatory and procoagulant response the infection. In all survived patients Fibrinogen level was successfully managed, if it was changed significantly in short period of time patient died and was not included in our study. Also we will see that Fibrinogen level showed correlation to the most of red blood factors, bringing additional information to the study.

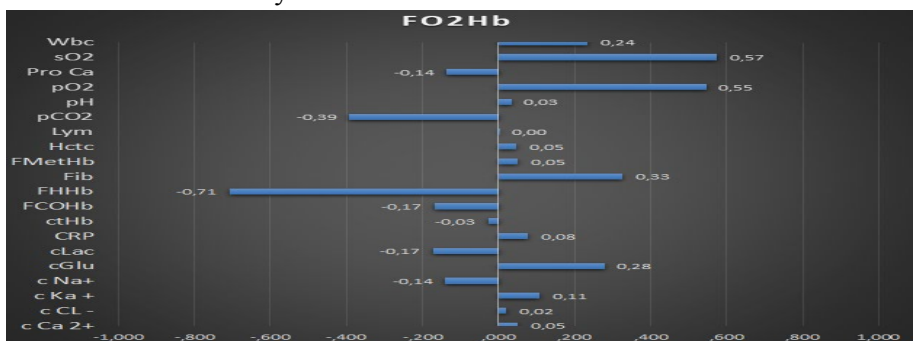


Figure 3. The Correlation of Fractional Oxyhemoglobin with the other factors.

Fractional Oxyhemoglobin had moderately strong positive correlation with sO2 and with pO2, moderately positive correlation with Fibrinogen. With FHHB it showed strong negative correlation and with pCO2 moderately negative correlation (Fig 3.).

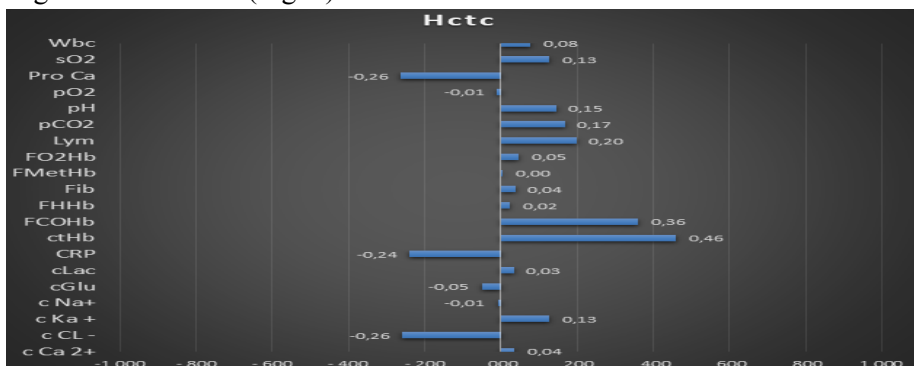


Figure 4. The Correlation of Hematocrit with the other factors.

Hematocrit did not show any strong correlation with the other factors, had moderate positive correlation with the FCOHB and with the concentration of Hemoglobin. It also showed low negative correlation with Procalcitonin, C-reactive protein and c CL- (Fig 4).

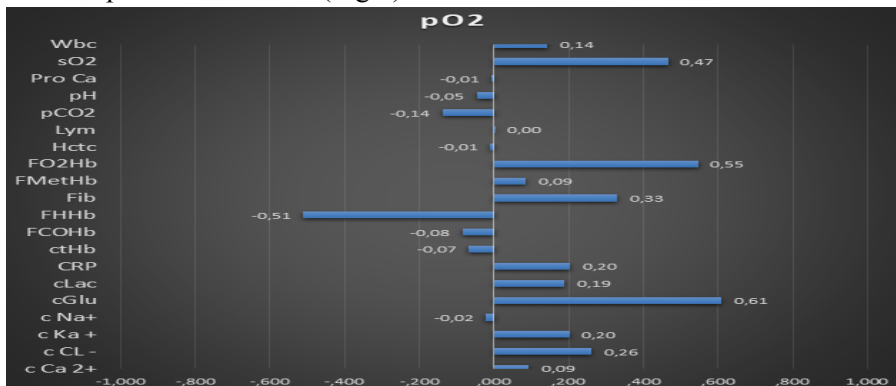


Figure 5. The Correlation of Pressure of Oxygen with the other factors.

The Pressure of Oxygen had moderate positive correlation with sO2, FO2HB, Fibrinogen and cGlu and the moderate negative correlation only with FHHB (Fig 5).

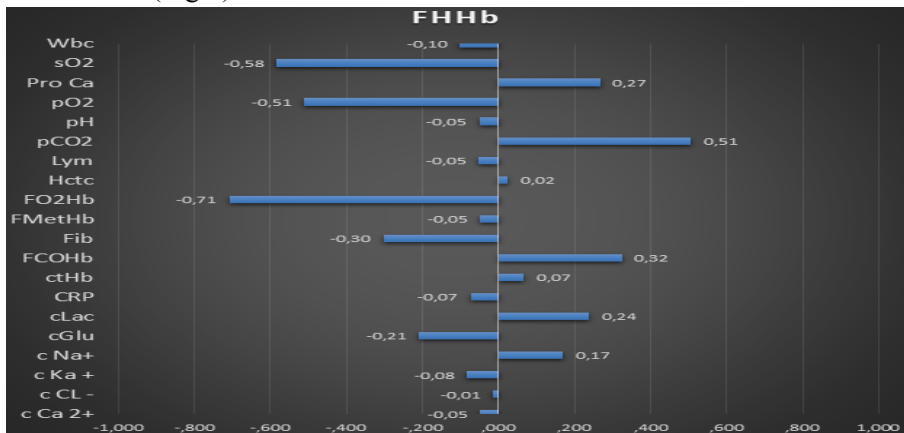


Figure 6. The Correlation of Fractional Deoxyhemoglobin with the other factors.

Fractional Deoxyhemoglobin is the form of hemoglobin oxygen, the predominant protein in red blood cells, which forms an unstable, reversible bond with oxygen. It showed moderately positive correlation with Procalcitonin and pCO2, strong negative correlation with Fractional Oxyhemoglobin and moderate negative correlation with sO2, pO2 and Fibrinogen (Fig 6).

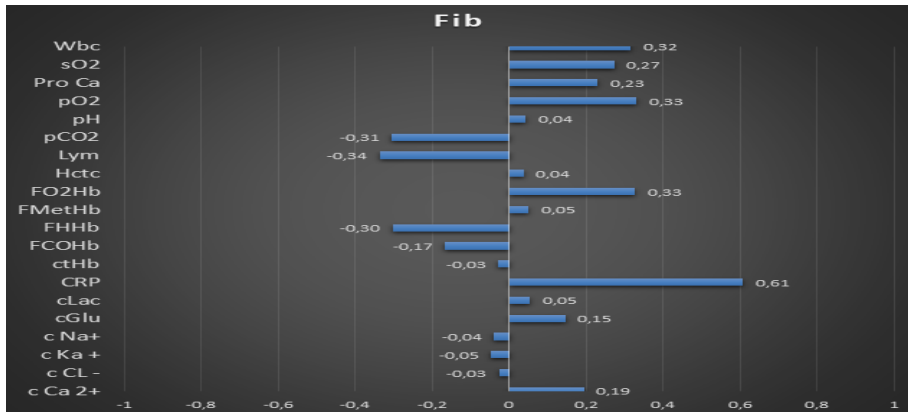


Figure 7. The Correlation of Fibrinogen with the other factors.

Fibrinogen was more interesting as it showed most number of correlations. It had moderate positive correlation with pO2, FO2HB, CRP and moderate negative correlation with pCO2, LYM and FHHB (Fig 7).

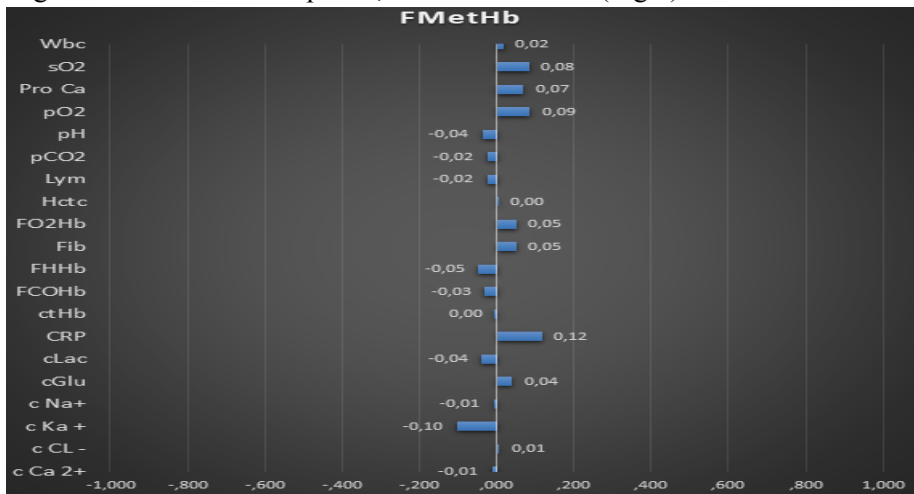


Figure 8. The Correlation of Fractional Methemoglobin with the other factors.

Fractional Methemoglobin did not show correlation with any other factors (Fig 8).

Discussion:

In the initial period of polytrauma injury, the deficit of red blood markers was a result of trauma induced hemorrhage and sequential surgical interventions. The dynamic reduce in red blood markers were in negative correlation with the elevation of systematic inflammatory factors, indicating polytrauma induced septic complication.

In the period of reconvalescence, the concentration of red blood markers was normalizing, in negative correlation with the specific inflammatory factors.

Our study revealed, that non-specific inflammatory marker, like Fibrinogen is in strong correlation with the tissue oxygenation.

Also the study demonstrated the correlation of Oxymetric parameters with the inflammatory factor metabolites. In particular, the elevation of Fibrinogen concentration is in positive correlation with the tissue oxygenation quality.

Based on the Figure 8, we can say that Fractional Methemoglobin cannot be used in order to regulate other factors with correlative consideration.

Reference:

- [1]. Jin H, Liu Z, Xiao Y, Fan X, Yan J, Liang H. Prediction of sepsis in trauma patients. *Burns Trauma*. 2014 Jul 28;2(3):106-13. doi: 10.4103/2321-3868
- [2] Arnold RC, Sherwin R, Shapiro NI, O'Connor JL, Glaspey L, Singh S, *et al*. Multicenter observational study of the development of progressive organ dysfunction and therapeutic interventions in normotensive sepsis patients in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2013
- [3] Siri Tandberg Knoop, Steinar Skrede, Nina Langeland, Hans Kristian Flaatten; Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study; November 17, 2017 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187990>
- [4] Geertje Jansma, Fellery de Lange, W Peter Kingma, Namkje AR Vellinga *et. all*; 'Sepsis-related anemia' is absent at hospital presentation; a retrospective cohort analysis; *BMC Anesthesiology* 201515:55 <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0035-7>
- [5] Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. (1) *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1049–57. doi: 10.1164/rccm.201110-1915CI.
- [6] Kashif Jilani, Sigrid Enkel, Rosi Bissinger, Ahmad Almilaji *et. all*, Fluoxetine Induced Suicidal Erythrocyte Death; *Toxins (Basel)*. 2013 Jul; 5(7): 1230–1243. Published online 2013 Jul 15. doi: 10.3390/toxins5071230
- [7] Abele Donati, Elisa Damiani, Samuele Zuccari, Roberta Domizi *et. all*; Effects of short-term hyperoxia on erythropoietin levels and microcirculation in critically ill patients: a prospective observational pilot study; *BMC*

- Anesthesiol. 2017; 17: 49. Published online 2017 Mar 23. doi: 10.1186/s12871-017-0342-2
- [8] Van Eijk L, Kroot J, Tromp M, van der Hoeven J, Swinkels D, Pickkers P. Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study. *Crit Care*. 2011;15(1):R9. doi: 10.1186/cc9408.
- [9] Karolina A. Zielinska, Laura Van Moortel, Ghislain Opdenakker et. all; Endothelial Response to Glucocorticoids in Inflammatory Diseases; *Front. Immunol.*, 14 December 2016 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00592>
- [10] Brian R. Branchford and Shannon L. Carpenter; The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism; *Front. Pediatr.*, 23 May 2018 | <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00142>
- [11] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb. 41(2):580-637.
- [12] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL and Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.
- [13] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL and Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580-637.
- [14] Richard S. Hotchkiss, Lyle L. Moldawer, Steven M. Opal, Konrad Reinhart; Sepsis and septic shock; *Nat Rev Dis Primers*. Author manuscript; available in PMC 2017 Aug 1. Published in final edited form as: *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 30; 2: 16045.
- [15] François Beloncle, Nicolas Lerolle et. all; Target blood pressure in sepsis: between a rock and a hard place; *Critical Care* 2013;17:126; <https://doi.org/10.1186/cc12543>
- [16] K.N. Iskander, M.F. Osuchowski, D.J. Stearns-Kurosawa, S. Kurosawa, D. Stepien, C. Valentine, et al. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding; *Physiol Rev*, 93 (2013), pp. 1247-1288

**წითელი სისხლის მარკერების კორელაცია პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის/სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში ბ. კანაშვილი, ხ. საგანელიძე, ლ. რატიანი
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
ნიუ ვივენ უნივერსიტეტი**

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის/სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში ანემიის ადრეული ვერიფიცირება – დიაგნოსტიკა, მნიშვნელოვანი ფაქტორია დაავადების გამოსავალში. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა: წითელი სისხლის და ანთებითი მარკერების, ინდიკატორების ერთმანეთთან დინამიკური კორელაციების შესწავლა. მიგვაჩნია, რომ აღნიშნული მექანიზმების გამოვლენა ხელს შეუწყობს პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტთა მართვას, მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევას და პაციენტის საბოლოო გამოსავლის პროგნოზირებას.

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პოლიტრავმით ინდუცირებული წითელი სისხლისა და ანთებითი ინდიკატორების დინამიკური კორელაციების თავისებურებათა გამოვლენა. აღნიშნული ინფორმაცია მნიშვნელოვან და საკვანძო როლს შეასრულებს სხვადასხვა გენეზის ანემიებთან ასორიცებული ჰიპოქსემიური გართულებების მართვაში.

წითელი სისხლის მარკერების და ანთებით ინდიკატორების დინამიკური კორელაციური კავშირები შესწავლილ იქნა 21 პაციენტში ჰოსპიტალიზაციიდან პირველი 45 დღის მანძილზე. მონაცემთა ანალიზისთვის გამოყენებულ იქნა პირსონის სქემა. ყველა პაციენტი იყო მოზრდილი და მათი მკურნალობა ხდებოდა მწვავე სეფსისის და სეპტიკური შოკის საერთაშორისო გაიდლაინის მიხედვით და ბაქტერიული სპექტრის გათვალისწინებით.

პოლიტრავმული დაზიანების მიღებიდან საწყის პერიოდში წითელი სისხლის მარკერების დეფიციტი გამოწვეული იყო როგორც ტრავმის შედეგად ინდუცირებული სისხლდენით, ასევე თანმდევი ქირურგიული ინტერვენციებით. წითელი სისხლის მარკერების დინამიკური კლება უარყოფით კორელაციურ კავშირში იყო სისტემური ანთების ფაქტორთა მატებასთან, რაც მიუთითებდა პოლიტრავმით ინდუცირებულ სეპტიკურ პროცესზე.

რეკონვალესცენციის პერიოდში წითელი სისხლის მარკერების კონცენტრაცია ნორმალიზდებოდა და იმყოფებოდა უარყოფით კორელაციურ კავშირში სენსიტიურ ანთებით ფაქტორებთან.

ჩვენი კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ არასპეციფიკური ანთებითი მარკერი, როგორცაა ფიბრინოგენი, მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია ქსოვილოვან სუნთქვასთან.

ასევე, ჩვენი კვლევის შედეგად გამოვლინდა ოქსიმეტრიის პარამეტრების კორელაციური კავშირები ანთებითი ფაქტორების მეტაბოლიტებთან. კერძოდ, ფიბრინოგენის კონცენტრაციის მატება, დადებით კორელაციურ კავშირშია ქსოვილთა ოქსიგენაციის ხარისხთან.

The Correlation of Red Blood Markers in Polytrauma Induced Sepsis/Septic Shock Patients

Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L.

Tbilisi State Medical University; New Vision University

In polytrauma induced sepsis/septic shock patients early verification and diagnosing anemia, is an important factor for the outcome of pathology. The purpose of our study was: to study the dynamic correlation of the red blood markers and inflammatory indicators. We consider that knowing these mechanisms will be helpful in the management/treatment method selection and in making prognosis of the final outcomes of polytrauma induced sepsis /septic shock patients.

The purpose of our study was to study the characteristic dynamic correlations of polytrauma induced red blood and inflammation indicators. The abovementioned information will play an important and crucial role in the management of hypoxemic changes in different types of anemia.

The red blood markers and inflammatory indicators dynamic correlations were studied in 21 Polytrauma induced Septic Shock patients during the first 45 days after hospital admission. Pearson Scheme was used for data analysis. All the patients were adults and were treated by the International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, considering the bacterial spectrum.

In the initial period of polytrauma injury, the deficit of red blood markers was a result of trauma induced hemorrhage and sequential surgical interventions. The dynamic reduce in red blood markers were in negative

correlation with the elevation of systematic inflammatory factors, indicating polytrauma induced septic complication.

In the period of convalescence, the concentration of red blood markers was normalizing, in negative correlation with the specific inflammatory factors.

Our study revealed, that non-specific inflammatory marker, like Fibrinogen is in strong correlation with the tissue oxygenation.

Also the study demonstrated the correlation of Oxymetric parameters with the inflammatory factor metabolites. In particular, the elevation of Fibrinogen concentration is in positive correlation with the tissue oxygenation quality.

Кореляция маркеров красной крови у пациентов с политравмой индуцированной сепсисом/септическим шоком.

Канашвили Б., Саганелидзе Х., Ратиани Л.

Тбилисский государственный медицинский университет; New Vision University

У пациентов с политравмой индуцированной сепсисом/септическим шоком, ранняя верификация-диагностика анемии является значительным фактором исхода болезни. Считаем, что знание механизмов и знание корреляции различных факторов красной крови, может улучшить управления, результаты лечения и прогнозирование исхода болезни политравмой индуцированной сепсисом/септическим шоком пациентов .

Целью нашего исследования являются маркеры воспалительного процесса и индикаторы красной крови и изучение их взаимной динамичной корреляции. Эта информация играет важную и решающую роль в управлении лечения гипоксемических осложнений, связанных с анемией различного генеза.

Динамические корреляции факторов красной крови и воспалительных показателей изучались у 21 пациента, перенесшего сепсис/септический шок, вызванный политравмой, в течение первых 45 дней после госпитализации. Для анализа данных была использована схема Пирсона. Все пациенты были старше 18 лет и получили лечения острого сепсиса и септического шока по

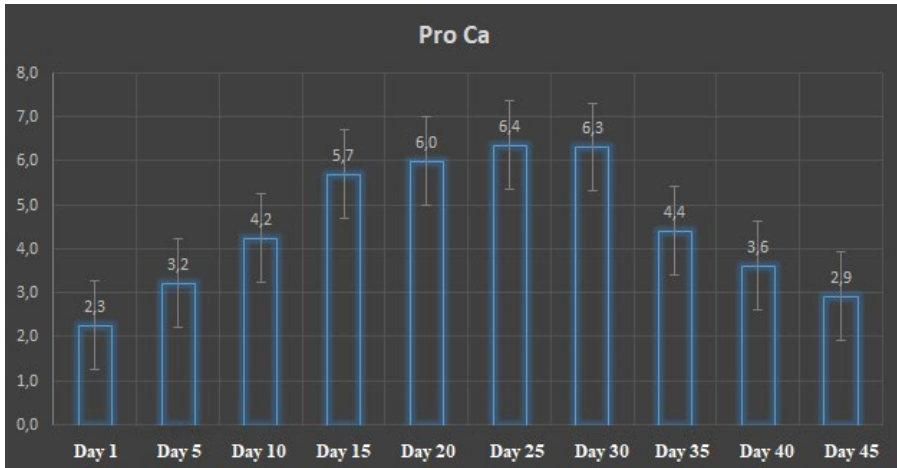
Международным руководящим указаниям, принимая во внимание спектр бактерий .

В начальный период после получения политравмы дефицит красных кровяных маркеров вызывался травмой индуцированным кровотечением, а также сопровождающимися хирургическими вмешательствами. Динамическое снижение маркеров красной крови было в отрицательной корреляционной в связи с увеличением системных маркеров воспаления, что указывает на политравмой индуцированный септический процес.

В период реконвалесценции концентрация маркеров красной крови была нормализована и находилась в отрицательной корреляционной связи с чувствительными воспалительными факторами. В результате наше исследование показало, что неспецифический воспалительный маркер, как фибриноген состоит в тесной корреляции с дыханием ткани.

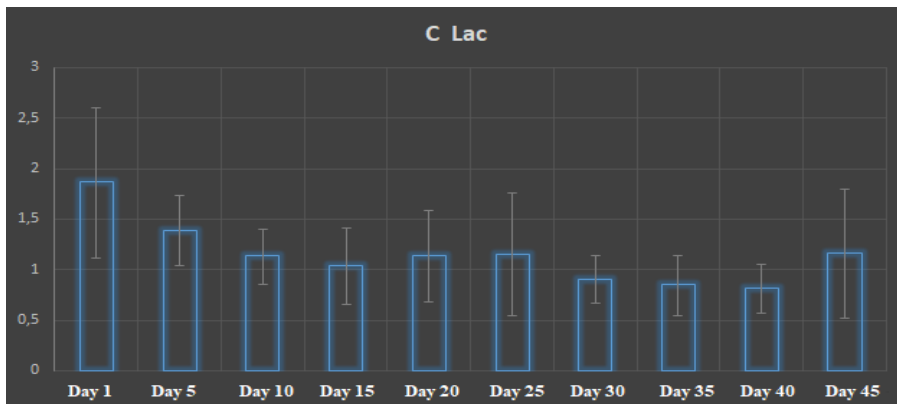
Кроме того, результаты нашего исследования показали корреляцию между оксиметрических параметров с воспалительными факторами метаболитов. В частности возрастание концентрации фибриногена выявило положительную корреляцию качества оксигенации тканей.

VII. საკუთარი კვლევის შედეგები და მათი განხილვა



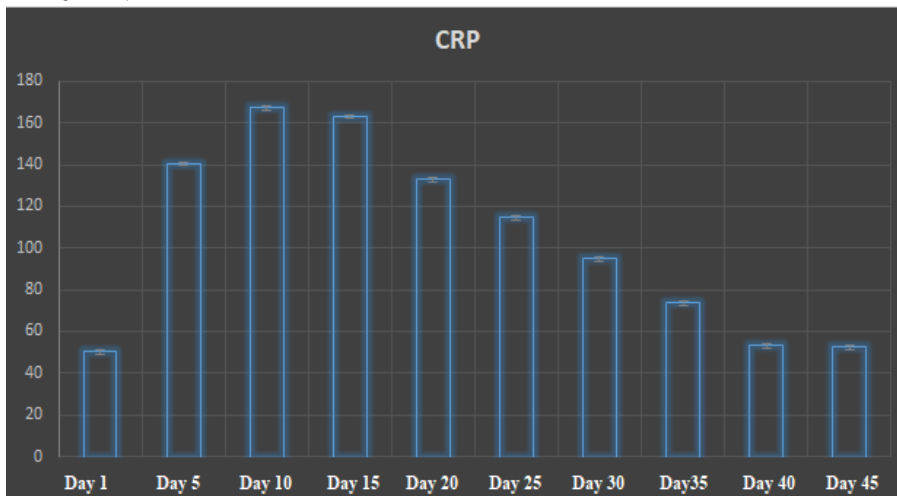
სურათი 6. პროკალციტონინის დონის დინამიკური ცვლილებები სისხლში.

სურათი 6. გვიჩვენებს, თუ როგორ იცვლება დინამიკაში პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მქონე წარმატებით ნამკურნალები პაციენტის სისხლში პროკალციტონინის დონე პირველი 45 დღის განმავლობაში. დემონსტრირებულია, რომ ბიომარკერის დონე მატულობს შესამჩნევად მე-15 დღიდან 30-ე დღემდე, რის შემდეგაც მცირდება. პროკალციტონინის დონე სისხლში 45 დღის შემდეგაც კი არ უბრუნდება ნორმას. ასევე, გრაფიკზე აღნიშნულია მაჩვენებლების დევიაცია, რაც შესაძლოა განპირობებულ იყოს სხვადასხვა პაციენტში პოლიტრავმულ დაზიანებათა მრავალფეროვნებით. ჩვენი კვლევის მიხედვით, პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის/სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტთა სისხლში პროკალციტონინის დონე მატულობდა 100%-ში.



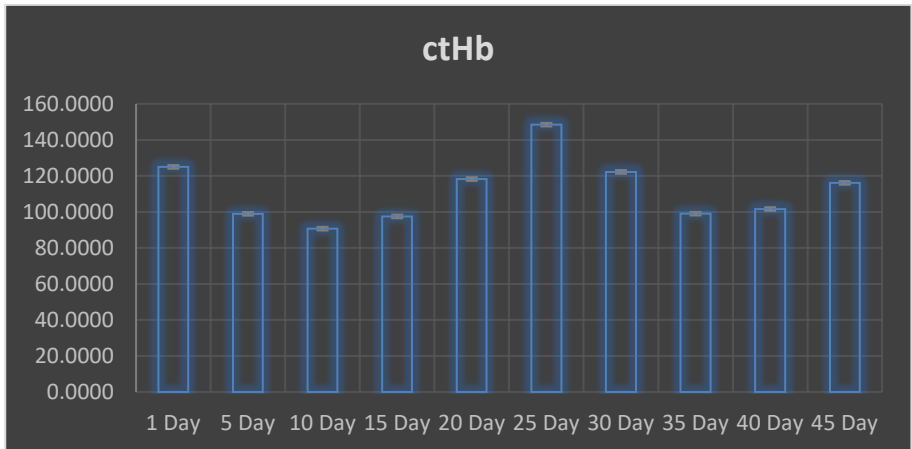
სურათი 7. სისხლის ლაქტატის დონის დინამიკური ცვლილებები.

სურათი 7-ის მიხედვით, გამოვლინდა, რომ სისხლის ლაქტატის დონე თავდაპირველად მაღალია და, სავარაუდოდ, განპირობებულია პოლიტრავმასთან ასოცირებული ჰიპოქსიის არსებობით. პაციენტის ჰოსპიტალიზაციის შემდეგ ხდებოდა ოქსიგენაციური პროცესების მონიტორინგი და, საჭიროების შემთხვევაში, დაუყოვნებლივ ტარდებოდა ქსოვილთა ჰიპოქსიის საწინააღმდეგო ღონისძიებები. შესაბამისად, წარმატებით ნამკურნალებ პაციენტებში 45-დღიან პერიოდში ლაქტატის დონის მნიშვნელოვან ცვლილებებს ადგილი არ ჰქონია, რის გამოც მისი კორელაციური სქემით დამუშავება დინამიკაში ვერ მოხერხდა.



სურათი 8. ცერეაქტიული ცილის დონის დინამიკური ცვლილებები სისხლში.

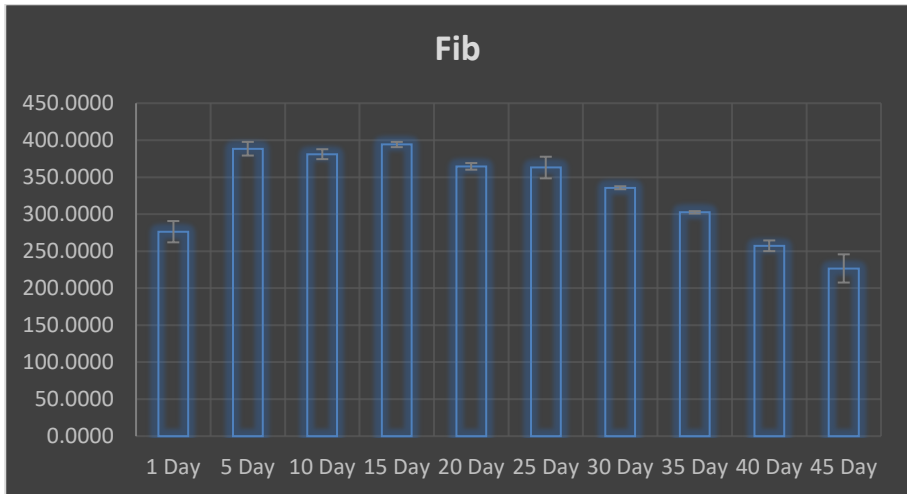
ცერეაქტიული ცილა მიიჩნევა პათოლოგიის სიმწვავის ინდიკატორად და როგორც მეექვსე, მეშვიდე და მერვე სურათებიდან ჩანს, რეაგირებს სისტემურ ანთებაზე ყველაზე სწრაფად. მე-6 სურათის მიხედვით, ცერეაქტიული ცილის დონის მსგავს ცვლილებებს თან ახლავს პროკალციტონინის დონის შემდგომი მატება. ცერეაქტიული ცილის დონე მნიშვნელოვნად მატულობს პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის ან სეპტიკური შოკის დადგენიდან პირველი 5 დღის მანძილზე, აღწევს მაქსიმუმს 10-15 დღეების პერიოდში და შემდგომ თანდათან კლებულობს. ცერეაქტიული ცილის კონცენტრაცია პერიფერიულ სისხლში კლინიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესების ფონზე 45 დღეზეც კი არ უბრუნდება ნორმას.



სურათი 9. სისხლში ჰემოგლობინის კონცენტრაციის დინამიკური ცვლილებები პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისის ან სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტებში.

სურათი 9-ის მიხედვით, პოლიტრავმული დაზიანების მქონე პაციენტებში ჰემოგლობინის კონცენტრაცია თავდაპირველად დაბალია, რაც ემთხვეოდა ქირურგიული ინტერვენციების დროს არსებული სისხლის კარგვას. მე-10 დღემდე ჰემოგლობინის კონცენტრაცია სისხლში მნიშვნელოვნად ქვეითდება, მაგრამ შემდგომ მატულობს დინამიკაში. ეს ფენომენი აიხსნება სეპტიკური პროცესებით, დეპრესირებული ძვლის ტვინის ფუნქციის ეტაპობრივი აღდგენით. 25-ე დღეს, სისხლში ჰემოგლობინის კონცენტრაცია აღწევს მაქსიმუმს და თანდათანობით უბრუნდება ნორმალურ მაჩვენებელს.

პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის მქონე ყველა წარმატებით ნამკურნალებ პაციენტში ჰემოგლობინის დონე წარმატებით იმართა.

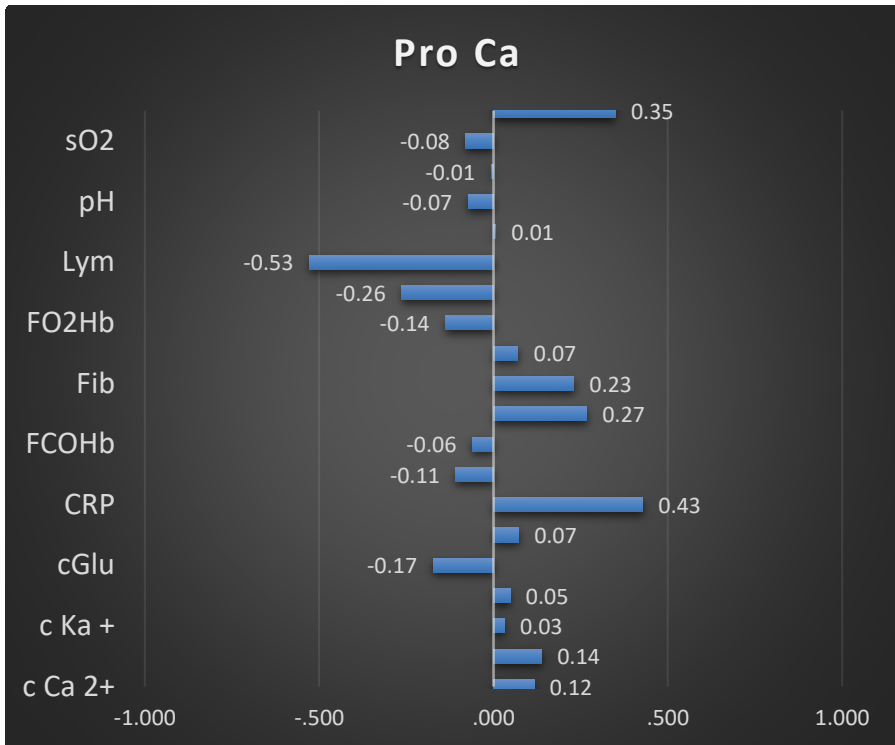


სურათი 10. სისხლში ფიბრინოგენის დონის დინამიკური ცვლილებები.

ფიბრინოგენის კონცენტრაცია ასახავს სისხლის შედედების უნარს. აღნიშნული ინდიკატორის დონის დაქვეითება ხშირად დაკავშირებულია მის ინტენსიურ მოხმარებასთან, და შესაძლოა მიანიშნებდეს დისემინირებულ ინტრავასკულურ კოაგულაციაზე. რაც შეეხება ფიბრინოგენის მაღალ დონეს, სისხლში შეუძლია, გამოიწვიოს თრომბების ინტენსიური ფორმირება, კოაგულაციური აქტივობის მატების ხარჯზე. ფიბრინოგენი ასევე არის ანთებითი რეაქციების შემადგენელი ნაწილი და კვლევით დასტურდება, რომ მისი დონე სეპტიკური შოკის მქონე პაციენტებში მაღალია.

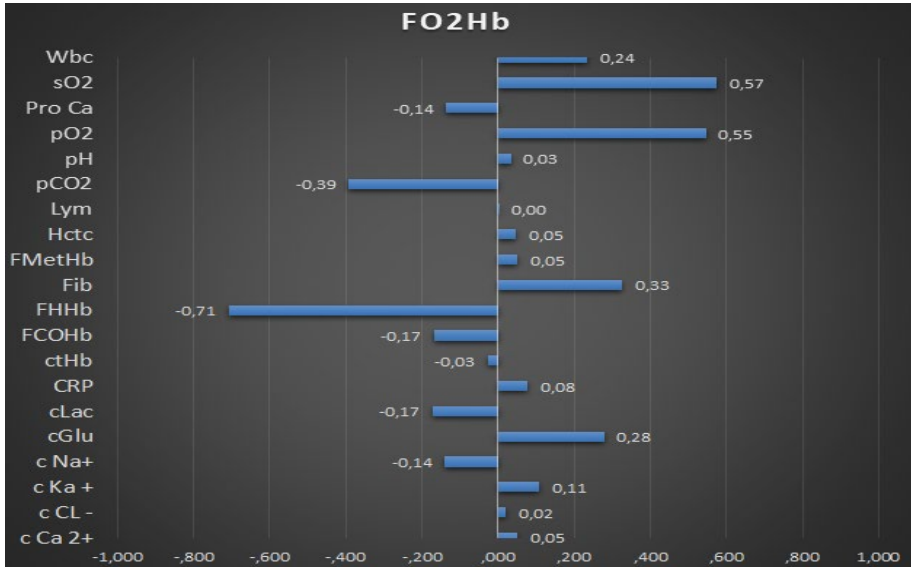
ყველა წარმატებით ნამკურნალებ პაციენტში ფიბრინოგენის დონე წარმატებით იმართა, მაგრამ აღსანიშნავია, რომ მისი დონე 45 დღეზეც კი ნორმის ზედა ზღვარზე მაღალია.

შემდგომ ცხრილებში მოყვანილია სისხლში პროკალციტონინის, ფრაქციული ოქსიჰემოგლობინის, ჰმატოკრიტის, ჟანგბადის პარციალური წნევის, ფრაქციული დიოქსიჰემოგლობინის, ფიბრინოგენის და ფრაქციული მეთჰემოგლობინის დონეების დინამიკური კორელაციური კავშირები, ერთმანეთის და სხვა მაჩვენებლების მიმართ.



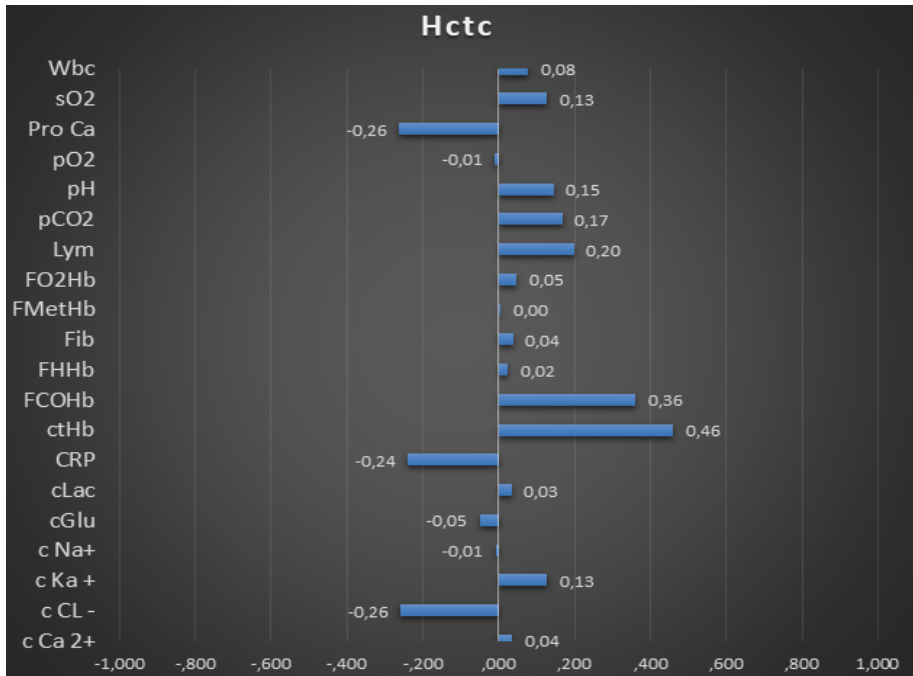
სურათი 11. პროკალციტონინის დონის კორელაცია პერიფერიული სისხლის მაჩვენებლებთან.

სურათი 11 წარმოაჩენს ბიომარკერ პროკალციტონინის დონის დინამიკურ კორელაციას სხვა მაჩვენებლებთან, პოლიტრამით ინდუცირებული სეფსისის ან სექტიკური შოკის დიაგნოზის არსებობის შემთხვევაში. მას აქვს ძლიერი დადებითი კორელაცია ლეიკოციტებთან (0.35) და ცერეაქტიულ ცილასთან (0.43), ხოლო ძლიერი უარყოფითი კორელაცია ლიმფოციტებთან (0.53). ყურადღებას იქცევს ფაქტი, რომ მწვავე ანთების ისეთი კლინიკური მარკერი, როგორც პროკალციტონინია, ამჟღავნებს ძალზე მცირე (0.07) და კლინიკურად უმნიშვნელო კორელაციას სისხლში ლაქტატის კონცენტრაციასთან.



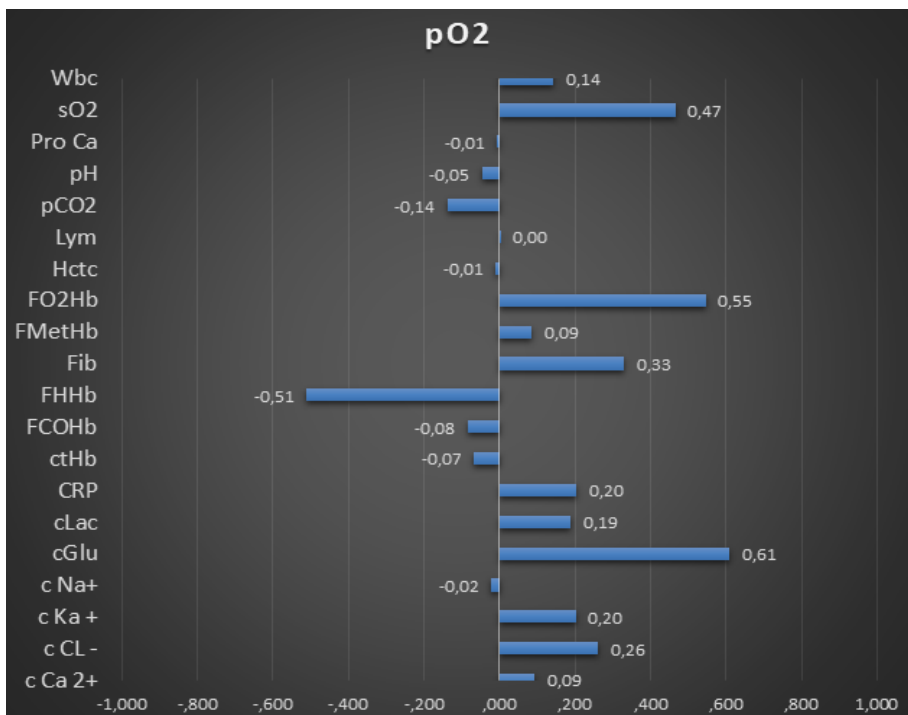
სურათი 12. ფრაქციული ოქსიჰემოგლობინის დინამიკური კორელაცია პერიფერიული სისხლის მაჩვენებლებთან.

ფრაქციულ ოქსიჰემოგლობინს გააჩნია მაღალი დადებითი კორელაცია ჟანგბადის სატურაციასა (0,57) და პარციალურ წნევასთან (0,55), საშუალო დადებითი კორელაცია ფიბრინოგენთან (0,33). აქვს ძლიერი უარყოფითი კორელაცია დიოქსიჰემოგლობინის (-0,71) და საშუალო უარყოფითი კორელაცია ნახშირორჟანგის პარციალური წნევის მიმართ (-0,39) (სურათი 12). არ ამუდვენებს სარწმუნო კორელაციურ კავშირს მწვავე ანთების მარკერებთან.



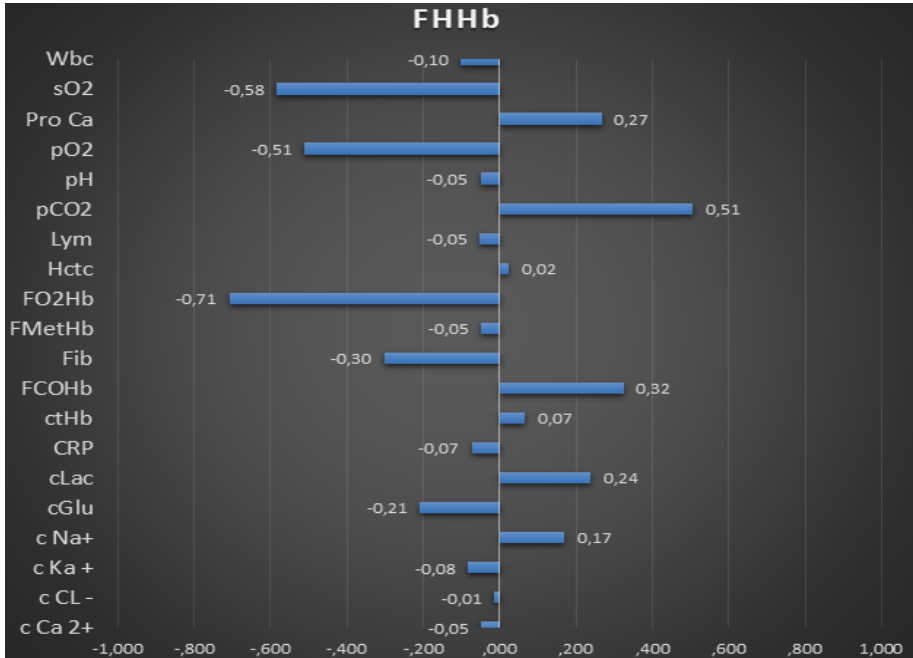
სურათი 13. ჰემატოკრიტის დინამიკური კორელაცია პერიფერიული სისხლის სხვა მაჩვენებლების მიმართ.

ჰემატოკრიტს არ უჩვენებია ძლიერი კორელაცია სხვა მაჩვენებლების მიმართ, გამოავლინა საშუალო დადებითი კორელაცია ფრაქციული კარბოქსიჰემოგლობინისა (0.36) და ჰემოგლობინის (0.46) მიმართ. ასევე გამოავლინა სუსტი უარყოფითი კორელაცია პროკალციტონინის (-0.26), ცერეაქტიული ცილის (-0.24) და ქლორის კონცენტრაციების მიმართ (-0.26) (სურათი 13)



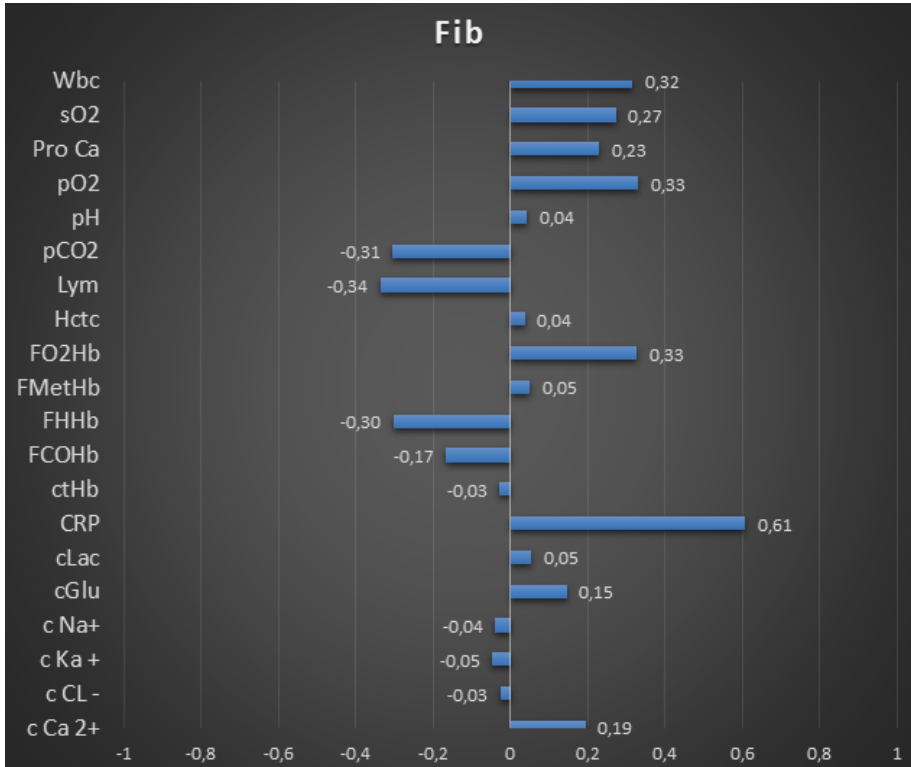
სურათი 14. ჟანგბადის პარციალური წნევის დინამიკური კორელაცია პერიფერიული სისხლის მაჩვენებლების მიმართ.

ჟანგბადის პარციალურ წნევას გააჩნია ძლიერი დადებითი კორელაციური კავშირი გლუკოზის კონცენტრაციის (0,66) მიმართ, საშუალო დადებითი კორელაცია ჟანგბადის სატურაციის (0,47), ფრაქციული ოქსიჰემოგლობინის (0,55) და ფიბრინოგენის (0,33) კონცენტრაციის მიმართ. ავლენს უარყოფით კორელაციას მხოლოდ დიოქსიჰემოგლობინის (-0,51) დონესთან (სურათი 14)



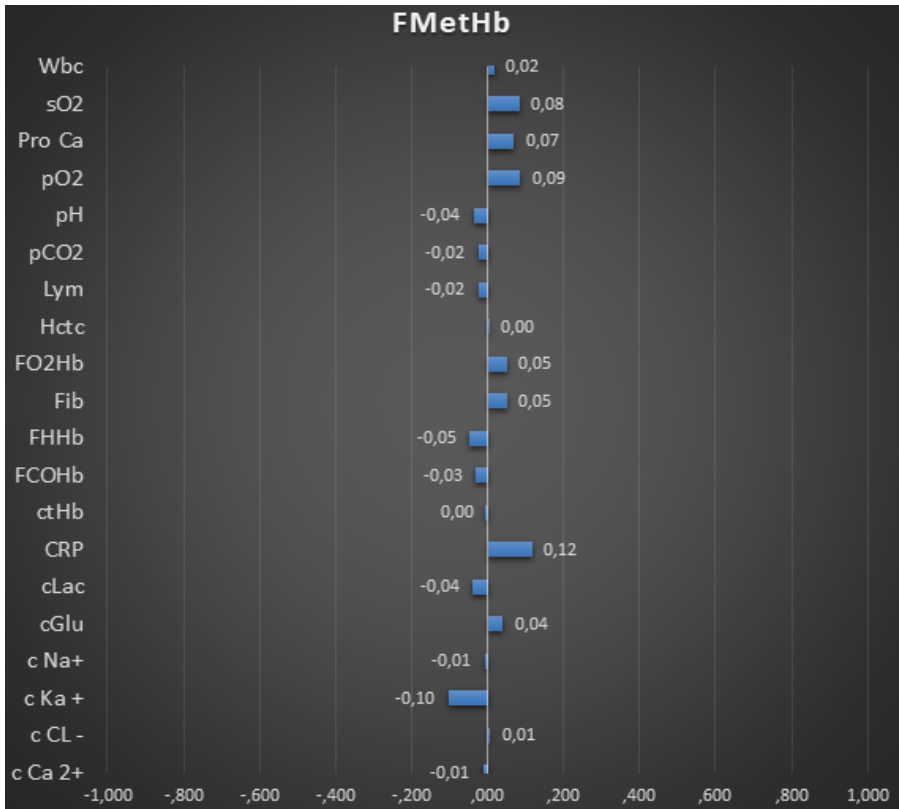
სურათი 15. ფრაქციული დიოქსიჰემოგლობინის დინამიკური კორელაცია პერიფერიული სისხლის სხვა მაჩვენებლების მიმართ.

ფრაქციული დიოქსიჰემოგლობინი, რომელიც წარმოადგენს ჰემოგლობინის ერთ-ერთ ფორმას, პრედომინანტურ ცილას წითელი სისხლის უჯრედებში და წარმოქმნის არასტაბილურ, შექცევად კავშირს ჟანგბადის მოლეკულებთან; ჩვენი კვლევის მიხედვით, ავლენს საშუალო დადებით კორელაციას პროკალციტონინთან (0.27) და ნახშირორჟანგის პარციალურ წნევასთან (0.51), ხოლო ძლიერ უარყოფით კორელაციას ოქსიჰემოგლობინთან (-0.71), საშუალო უარყოფით კორელაციას ჟანგბადის პარციალურ წნევასთან (-0.58) და სატურაციასთან (-0.51) და ასევე ფიბრინოგენთან (-0.30). ამ მაჩვენებლის სარწმუნო კორელაციური კავშირი არ ვლინდება სხვა მწვავე ანთების მარკერებთან (ლაქტატი და ცერეაქტიული ცილა) (სურათი 15).



სურათი 16. ფიბრინოგენის დონის დინამიკური კორელაცია პერიფერიული სისხლის მაჩვენებლებთან.

ფიბრინოგენის შესწავლა მეტად საინტერესო აღმოჩნდა, ვინაიდან დინამიკაში მრავლობითი კორელაციური კავშირები გამოვლინდა. აღმოაჩნდა საშუალო დადებითი კორელაცია ჟანგბადის პარციალურ წნევასთან (0.33), ფრაქციულ ოქსიჰემოგლობინთან (0.33) და, რაც მეტად მნიშვნელოვანია, მაღალი სარწმუნოების კორელაციური კავშირი ცე-რეაქტიულ ცილასთან (0.61) და საშუალო უარყოფითი კავშირი ნაშირორჟანგის პარციალურ წნევასთან (-0.31), ლიმფოციტების რაოდენობასა (-0.34) და ფრაქციულ დიოქსიჰემოგლობინთან (-0.30) (სურათი 16).



სურათი 17. ფრაქციული მეთემოგლობინის კორელაცია პერიფერიული სისხლის მაჩვენებლების მიმართ.

კვლევის მიხედვით, ფრაქციული მეთემოგლობინი დინამიკაში არ ავლენს კორელაციურ კავშირს პერიფერიული სისხლის არცერთი მაჩვენებლის მიმართ (სურათი 17).

საკუთარი კვლევის შედეგების ანალიზი

- მონაცემების დამუშავებისა და მათი დინამიკური კავშირების შესწავლის შედეგად, გამოვლინდა სხვა რიგი საწრმუნო დინამიკური კორელაციები და ის ფაქტორებიც, რომელნიც კორელაციაში არ იმყოფებიან ერთმანეთის მიმართ.
- ჩატარებული კვლევის შედეგების ანალიზით გამოიკვეთა როგორც პროკალციტონინის, ისე CRP რაოდენობრივის მაღალი დიაგნოსტიკური ღირებულება სეფსისითა და სეპტიკური შოკით გართულებული პოლიტრავმის დროს. ორივე მაჩვენებელი

მნიშვნელოვან მატებას განიცდიდა სეფსისითა და სეპტიკური შოკით გართულების დროს. ამასთან CRP რაოდენობრივის მატება გამოირჩეოდა მეტი დინამიზმით (სურათი 8), ვიდრე პროკალციტონინის (სურათი 6), რაც შესაბამისობაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან.

– პერიფერიულ სისხლში პროკალციტონინის (სურათი 6), CRP-რაოდენობრივის (სურათი 8), ლაქტატის კონცენტრაციები (სურათი 7) სეფსისითა და სეპტიკური შოკით გართულებული პოლიტრავმის დროს, სხვა წარმოშობის სეფსისებთან შედარებით გამოირჩეოდა ნაკლები დინამიზმით. პერიფერიულ სისხლში CRP რაოდენობრივის კონცენტრაცია ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, სეფსისის წარმატებით მკურნალობის შემთხვევაში რამდენიმე საათში განიცდის ცვლილებას და სწორად წარმართული ანტიბაქტერიული და პათოგენეზური მკურნალობის მარკერია. პოლიტრავმით გართულებული სეფსისის დროს აღნიშნული მანვენებლები ხანგრძლივად (10-15 დღე) რჩება მაღალ ციფრებამდე, რაც ძვლებისა და რბილი ქსოვილების ტრავმით გამოწვეული აუტოქსოვილოვანი (ბაქტერიული ენდოტოქსინის მსგავსი) ინტოქსიკაციით უნდა აიხსნას. აღნიშნულის გამო მწვავე ანთების მარკერები პოლიტრავმასთან ასოცირებული სეფსისის და სეპტიკური შოკის დროს ერთგვარად კარგავენ ინფექციის მართვის ეფექტურობის შეფასების ღირებულებას.

– რეკონვალესცენციის პერიოდში, წითელი სისხლის მარკერების კონცენტრაცია ნორმალიზდებოდა (სურათი 9) და იმყოფებოდა უარყოფით დინამიკურ კორელაციურ კავშირში მწვავე ანთების მარკერთა დონეებთან (სურათი 13).

– პერიფერიულ სისხლში პროკალციტონინის კონცენტრაციის საწრმუნოდ დადებითი დინამიკური კორელაცია ვლინდება მწვავე ანთების ისეთ მარკერთან, როგორცაა ცერეპტიული ცილის კონცენტრაცია (სურათი 11).

– ძნელად ასახსნელია, რომ სეფსისთან და ტოქსიკური შოკის სინდრომთან ასოცირებულ ლაქტატის კონცენტრაციასთან პროკალციტონინის კორელაცია უმნიშვნელოა (სურათი 11) და სტატისტიკურად არასარწმუნო, რაც შესაძლოა, ისევ პოლიტრავმის თავისებურება იყოს.

– პლაზმაში ლაქტატის კონცენტრაციასთან კორელაციურ კავშირს არ ამჟღავნებენ არც ისეთი მნიშვნელოვანი

კომპონენტების კონცენტრაციები, როგორებიცაა სისხლში ფრაქციული მეთემოგლობინი, პარციალური ნახშირორჟანგისა და ჟანგბადის კონცენტრაცია, ფრაქციული დიოქსიჰემოგლობინი, გლუკოზის შემცველობა, ჰემატოკრიტი, სისხლის PH, პლაზმაში კალციუმის, კალიუმის, გლუკოზისა და ნატრიუმის კონცენტრაციები (სურათები 12-17).

– პროკალციტონინი სარწმუნოდ დადებით კორელაციაშია პერიფერიულ სისხლში ლეიკოციტების რაოდენობასთან, თუმცა აღნიშნულს ხარისხობრივად აღემატება უარყოფითი კორელაცია პერიფერიულ სისხლში ლიმფოციტების რაოდენობასთან (სურათი 11). სისხლში CRP რაოდენობრივი პროკალციტონინის გარდა მაღალ კორელაციურ კავშირშია სისხლში ფიბრინოგენის კონცენტრაციასთან (სურათი 16). ამასთან ამ უკანასკნელთან კორელაციური კავშირი სარწმუნოებით მნიშვნელოვნად აღემატება პროკალციტონინის კონცენტრაციასთან კავშირს.

– სისხლში ფიბრინოგენის კონცენტრაცია მჭიდრო კორელაციაშია არა მხოლოდ მწვავე ანთების მარკერებთან, არამედ ქსოვილოვანი სუნთქვის ისეთ მნიშვნელოვან მაჩვენებლებთან, როგორებიცაა PO₂, PCO₂, FO₂Hb, FHHb და პერიფერიულ სისხლში ლიმფოციტების რაოდენობასთან (სურათი 16), რაც აღნიშნულ კვლევას დიდ დიაგნოსტიკურ მნიშვნელობას სძენს ინფექციით გართულებული პოლიტრავმის მართვაში.

– პოლიტრავმული დაზიანების მიღებიდან საწყის პერიოდში წითელი სისხლის მარკერების დეფიციტი გამოწვეული იყო როგორც ტრავმის შედეგად ინდუცირებული სისხლდენით, ასევე თანმდევი ქირურგიული ინტერვენციებით. ჩვენი კვლევის მიხედვით, წითელი სისხლის მარკერების დინამიკური კლება უარყოფით კორელაციურ კავშირში იყო სისტემური ანთების ფაქტორთა მატებასთან, რაც მიუთითებდა პოლიტრავმით ინდუცირებულ სეპტიკურ პროცესზე. რეკონვალესცენციის პერიოდში წითელი სისხლის მარკერების კონცენტრაცია ნორმალისდებოდა და იმყოფებოდა უარყოფით კორელაციურ კავშირში მწვავე ანთების ფაქტორებთან (სურათი 13).

VIII. დებულებები

1. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დროს მწვავე ანთების თანამედროვე მარკერების (პროკალციტონინი, CRP რაოდენობრივი და ლაქტატი) კონცენტრაცია სისხლში იზრდება. ამასთან, CRP რაოდენობრივი ინფექციურ პროცესზე რეაგირების დინამიზმით აღემატება პროკალციტონინს და ლაქტატს, ხოლო პროკალციტონინის სენსიტიურობა რამდენადმე აღემატება ლაქტატისას და CRP რაოდენობრივისას.
2. CRP რაოდენობრივის, პროკალციტონინისა და ლაქტატის კონცენტრაციის ცვლილება პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დროს გამოირჩევა სპეციფიკურობით: სხვა წარმოშობის სეფსისისა და სეპტიკური შოკისგან განსხვავებით, პოლიტრავმით ინდუცირებული მძიმე ინფექციების დროს, მწვავე ანთების ეს მარკერები ხასიათდება ნაკლები დინამიზმით, რაც პოლიტრავმით განპირობებული ნეკროზული ქსოვილების სიმრავლითა და აუტოქსოვილოვანი ინტოქსიკაციით აიხსნება.
3. პოლიტრავმით გამოწვეული ნეკროზულ-აუტოქსოვილოვანი და ინფექციური ინტოქსიკაციის კომპლექსური გავლენა სისხლში CRP-ს, პროკალციტონინის ლაქტატის კონცენტრაციებზე, ერთგვარად აკნინებს მწვავე ანთების მარკერების როლს ინფექციის დიაგნოსტიკასა და მართვაში, მაგრამ ზრდის მათ მნიშვნელობას ზოგადად ინტოქსიკაციის მართვაში.
4. გამოვლენილი დინამიკური კორელაციური კავშირები მწვავე ანთების თანამედროვე ბიომარკერებსა და რუტინული კვლევების ისეთ მაჩვენებლებს შორის, როგორებიცაა პერიფერიულ სისხლში ფიბრინოგენის კონცენტრაცია, ლეიკოციტების და ლიმფოციტების რაოდენობა, საშუალებას გვაძლევს, რიგ შემთხვევებში, ძვირადღირებული კვლევები ჩავანაცვლოთ ეკონომიკურად ნაკლებ დანახარჯიანი დიაგნოსტიკური საშუალებებით.
5. სეფსისით გართულებული პოლიტრავმის დროს მკურნალობის მე-5 და მე-10 დღეებში CRP-ს და 15-დან 25 დღემდე პროკალციტონინის მატება ავადმყოფის კლინიკური

გაუმჯობესების პირობებში, უარყოფითი პროგნოზის და წარუმატებელი მკურნალობის მარკერად არ უნდა მივიჩნიოთ.

6. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის წარმატებით ნამკურნალებ პაციენტებში, მკურნალობის 40-45-ე დღეზე, კლინიკური გაუმჯობესების ფონზე მწვავე ანთების მარკერების ნორმასთან შედარებით მცირე მატება არ წარმოადგენს ავადმყოფთა სტაციონარული მკურნალობის გაგრძელების ჩვენებას.

7. პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის დიაგნოზის მქონე პაციენტთა სისხლში ჰიპოფიბრინოგენემია მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია SO₂-თან, PCO₂-თან და FHHB-სთან და მნიშვნელოვან მარკერს წარმოადგენს ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის შეფასებაში;

8. მწვავე ანთების მარკერებთან სარწმუნო კორელაციური კავშირის გამო (მცირე კორელაცია პროკალციტონინთან, საშუალო სისხლში ლეიკოციტების და ნეოტროფილების რაოდენობასა და მაღალი CRP-რაოდენობრივთან) ფიბრონოგენის მნიშვნელობა სცილდება მისი, როგორც კოაგულაციური ფაქტორის ღირებულებას. ჰიპერფიბრინოგენემია სისხლში მწვავე ანთების სხვა მარკერებთან ერთად შეიძლება ბაქტერიული ინფექციით გართულების ირიბ, მაგრამ ღირებულ მარკერად ჩაითვალოს პოლიტრავმით ინდუცირებული სეფსისისა და სეპტიკური შოკის ადრეულ დიაგნოსტიკასა და მართვაში.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. World Health Organization; Global status report on road safety 2013: supporting a decade of action. Geneva: WHO Press; 2013.
2. Lefering R, Paffrath T, Bouamra O, Coats TJ, Woodford M, Jenks T, et al; Epidemiology of in-hospital deaths. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2012;38:3–9. pmid:26815666
3. Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World J Surg* 2010 Jan;34(1):158–63. pmid:19882185
4. Kleber C, Giesecke MT, Tsokos M, Haas NP, Schaser KD, Stefan P, et al. Overall distribution of trauma-related deaths in Berlin 2010: advancement or stagnation of German trauma management? *World J Surg* 2012 Sep;36(9):2125–30. pmid:22610265
5. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) Injury Data. (2016)
6. Lowe, Jason, A., MD; Pearson, Jeffrey, MD; Leslie, Michael, DO; Griffin, Russell, PhD; Ten-Year Incidence of High-Energy Geriatric Trauma at a Level 1 Trauma Center; *Journal of Orthopaedic Trauma*: March 2018 - Volume 32 - Issue 3 - p 129–133 doi: 10.1097/BOT.0000000000001052
7. Kimberly Coughlin; R. David Hayward; Mary Fessler; Elango Edhayan. Changes in trauma admission rates and mechanisms during recession and recovery: evidence from the Detroit metropolitan area; *International Journal of Public Health* September 2018, Volume 63, Issue 7, pp 847–854
8. A.J. Mangram, C.D. Mitchell, V.K. Shifflette, et al. Geriatric trauma service: a one-year experience. *J Trauma Acute Care Surg*, 72 (2012), pp. 119-220
9. *Am J Surg*; A.J. Mangram Innovations in geriatric trauma and resident research education: bridging the gap. 206 (2013), pp. 834-838
10. Kukreja S, Kalakoti P, Murray R, Nixon M, Missios S, Guthikonda B, Nanda A; National trends of incidence, treatment, and hospital charges of isolated C-2 fractures in three different age groups;; *Neurosurg Focus*. 2015 Apr;38(4):E19. doi: 10.3171/2015.1.FOCUS14825.
11. Justin Sobrino, MD and Shahid Shafi, MD, MPH; Timing and causes of death after injuries; *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013 Apr; 26(2): 120–123
12. Masoumeh Abedzadeh-Kalahroudi, Ebrahim Razi, Mojtaba Sehat, and Mohsen Asadi Lari; Measurement of Disability and Its Predictors Among

- Trauma Patients: A Follow-up Study; Arch Trauma Res. 2015 Sep; 4(3): e29393. Published online 2015 Aug 29. doi: 10.5812/atr.29393
13. Irfan A.Rather; Byung-ChunKim; Vivek K.Bajpai; Yong-HaPark; Self-medication and antibiotic.resistance: Crisis, current challenges, and prevention; Saudi Journal of Biological Sciences; Volume 24, Issue 4, May 2017, Pages 808-812
14. Baqiyyah N. Conway, Xijing Han, Heather M. Munro,Amy L. Gross et al; The obesity epidemic and rising diabetes incidence in a low-income racially diverse southern US cohort; Published: January 11, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190993>
15. Alessandro Cassini, Edoardo Colzani, Alessandro Pini, Marie-Josee J Mangen; Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. Euro Surveill. 2018 Apr 19; 23(16): 17-00454. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454
16. He Jin, Zheng Liu, Ya Xiao, Xia Fan, Jun Yan, and Huaping Liang; Prediction of sepsis in trauma patients; Burns Trauma. 2014; 2(3): 106–113. Published online 2014 Jul 28. doi: 10.4103/2321-3868.135479
17. Mervyn Singer, MD, FRCP1; Clifford S. Deutschman, MD, MS2; Christopher Warren Seymour, MD, MSc3; The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3); Special Communication Caring for the Critically Ill Patient February 23, 2016; JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
18. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:762–774.
19. Kirsi-aijaKaukonen; MichaelBailey; DavidPilcher D. JamesCooper; RinaldoBellomo; The systemic inflammatory response syndrome criteria and their differential association with mortality; Journal of Critical Care Volume 46, August 2018, Pages 29-36
20. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:775–787.
21. S Kibe, K Adams, G. Barlow; Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care; J Antimicrob Chemother, 66: 33-40, 2011

22. H Wang, F Yin, DX Shen; Predictive value of procalcitonin for excluding bloodstream infection: results of a retrospective study and utility of a rapid, quantitative test for procalcitonin. *J Int Med Res*, 41: 1671-81, 2013
23. SY Cho, SM Choi; Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother*, 46: 1-12, 2014
24. HX Li, ZM Liu, SJ Zhao; Measuring both procalcitonin and C-reactive protein for a diagnosis of sepsis in critically ill patients. *J Int Med Res*, 42: 1050-9, 2014
25. C Wacker, A Prkno, FM Brunkhorst, P. Schlattmann; Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 13: 426-35, 2013
26. D Liu, L Su, G Han; Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10: 2015
27. E De Jong, JA van Oers, A. Beishuizen; Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 16: 819-27, 2016
28. Tyler J. Loftus , Juan C. Mira , Elizabeth S. Miller , Kolenkode B. Kannan; The Postinjury Inflammatory State and the Bone Marrow Response to Anemia; <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2536OC>
29. Diego A. VicenteView ORCID ID profile, Matthew J. Bradley, Benjamin Bograd, Crystal Leonhardt, Eric A. Elster et. al; The impact of septic stimuli on the systemic inflammatory response and physiologic insult in a preclinical non-human primate model of polytraumatic injury; *Journal of Inflammation* 2018 15:11 <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0187-6>
30. Suto, Yujin, MD, PhD; Nagata, Katsuhiko, MD; Ahmed, Syed M., MD et. al.
A concomitant bone fracture delays cognitive recovery from traumatic brain injury;
Journal of Trauma and Acute Care Surgery: August 2018 - Volume 85 - Issue 2 - p 275–284 doi: 10.1097/TA.0000000000001957;
31. Quirine M.J.van der Vlieta Robert C.Lucas et. al. Foot fractures in polytrauma patients: Injury characteristics and timing of diagnosis; *Injury* Volume 49, Issue 6, June 2018, Pages 1233-1237;<https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.04.009>
32. Florence Loi,a Luis A. Córdova,a,b Jukka Pajarinen,a Tzu-hua Lin et. al. Inflammation, Fracture and Bone Repair; *Bone*. 2016 May; 86: 119–130. Published online 2016 Mar 2. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.020

33. Amna Diwana Kyle R.Eberlinb Raymond MalcolmSmith; The principles and practice of open fracture care, 2018; Chinese Journal of Traumatology. Volume 21, Issue 4, August 2018, Pages 187-192
34. Moo-Hyun Kim, Hongjin Shim, Keum Seok Bae, Hoon Ryu, Ji Young Jang J. Risk Factors Associated with Mortality of Patients with Pelvic Fractures and Hemodynamic Instability in a Korean Trauma Center; Acute Care Surg 2018; 8(1): 19-24. Published online: 30 April 2018 DOI: <https://doi.org/10.17479/jacs.2018.8.1.19>
35. E. A. Korneva; S. N. Shanin; N. S. Novikova; V. A. Pugach. Cellular and Molecular Bases of Changes to Neuroimmune Interactions in Stress; Neuroscience and Behavioral Physiology July 2018, Volume 48, Issue 6, pp 703–710
36. A. SiebeDe Boer; Esther M.M.Van Lieshout; FreekVan 't Land et. al. Soft tissue complications and timing of surgery in patients with a tongue-type displaced intra-articular calcaneal fracture: An international retrospective cohort study; Injury Volume 49, Issue 2, February 2018, Pages 425-429 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.12.008>
37. Eric Siddall; Minesh Khatri; Jai Radhakrishnan; Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management; July 2017 Volume 92, Issue 1, Pages 37–46; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029>
38. Bielza R , Fuentes P ,Blanco Díaz D; Moreno RV; Assessment of clinical complications and their associated factors in hip-fracture patients in an Acute Geriatric Orthopaedic Unit; Type: Journal Article, English Abstract (lang: spa) DOI: 10.1016/j.regg.2018.01.002
39. Florence RichéEmail author, Benjamin G. Chousterman, Patrice Valleur, Alexandre Mebazaa, et. al; Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock; Critical Care201822:42 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1934-4>
40. A. L. McCullough; J. C. Haycock; D. P. Forward; C. G. Moran BJA; Early management of the severely injured major trauma patient; British Journal of Anaesthesia, Volume 113, Issue 2, 1 August 2014, Pages 234–241, <https://doi.org/10.1093/bja/aeu235>
41. Christian Fang, Tak-Man Wong, Tak-Wing Lau et. al. Infection after fracture osteosynthesis – Part I Pathogenesis, diagnosis and classification; Published February 17, 2017; <https://doi.org/10.1177/2309499017692712>
42. Cheng-Shyuan Rau, Shao-Chun Wu, Pao-Jen Kuo et. al; Polytrauma Defined by the New Berlin Definition: A Validation Test Based on Propensity-Score Matching Approach; Int J Environ Res Public Health. 2017

- Sep; 14(9): 1045. Published online 2017 Sep 11. doi: 10.3390/ijerph14091045
43. Timothy M. Noblet, Philippa; C. Jackson; Patrick; Foster et. al; Managing soft tissues in severe lower limb trauma in an ageing population; *Injury* Volume 49, Issue 6, June 2018, Pages 1197-1202 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.03.010>
44. Vittorio Miele; Gloria Addeo; Diletta Cozzi; Ginevra Danti; Management of Polytrauma Patients; Springer International Publishing AG 2018 978-3-319-62053-4. Diagnostic Imaging in Polytrauma Patients pp 1-34 DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-319-62054-1>
45. Fatih Kucukdurmaz and Pouya Alijanipour; Current Concepts in Orthopedic Management of Multiple Trauma; *Open Orthop J.* 2015; 9: 275–282. Published online 2015 Jul 31. doi: 10.2174/1874325001509010275
46. Lukas W. Widmer, Rüdiger J. Weiss and Karl-vke Jansson; Mortality, risk factors and causes of death in Swedish patients with open tibial fractures - a nationwide study of 3, 777 patients; Ulrika Tampe Email author View ORCID ID profile, *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2018 26:62 <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0531-0>
47. Jessica G. Kingsberg Daniel T. Altman; Geriatric Long Bone Fractures; *Geriatric Trauma and Acute Care Surgery* pp 133-138
48. L.-K. Chen B. T. Sullivan, P. D. Sponseller; Submuscular plates versus flexible nails in preadolescent diaphyseal femur fractures; *Journal of Children's Orthopedics* 11 Jul 2018; <https://doi.org/10.1302/1863-2548.12.180036>
50. Thomas J. Herron, David J. Ciesla; SIRS/Sepsis/Septic Shock/MOSF; *Surgical Critical Care Therapy* pp 391-398
51. Row, Elliot, R., MD; Komatsu, David, E., PhD; Watson et al; Staged Prone/Supine Fixation of High-Energy Multicolumnar Tibial Plateau Fractures: A Multicenter Analysis; *Journal of Orthopaedic Trauma*: April 2018 - Volume 32 - Issue 4 - p e117–e122 doi: 10.1097/BOT.0000000000001109
52. Clay Cothren Burlew, Charles Fox, Ernest E. Moore; Pelvic Trauma Hemorrhage: How Do We Stop Bleeding in that Space?; *Treatment of Ongoing Hemorrhage* pp 183-191
53. E. Hermans, M. J. R. Edwards, J. C. Goslings and J. Biert; Open pelvic fracture: the killing fracture?; *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2018 13:83 <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0793-2>

54. Douglas Watt, Ken F. Linnau, C. Craig Blackmore; Pelvic Fractures in Adults: Evidence-Based Emergency Imaging; Evidence-Based Emergency Imaging pp 463-476.
55. Jonathan H. DeAntonio, Kimberly N. Means, Sudha Jayaraman, Gretchen M. Brophy; Management of Traumatic Brain Injury in the Face of Antithrombotic Medication Therapy; Controversies in Severe Traumatic Brain Injury Management pp 191-205
56. J Michael Dickson, BS Xu Wang, MD Alexander E St. John et al; Damage Control Resuscitation Supplemented with Vasopressin in a Severe Polytrauma Model with Traumatic Brain Injury and Uncontrolled Internal Hemorrhage; Military Medicine, Volume 183, Issue 9-10, 1 September 2018, Pages e460–e466, <https://doi.org/10.1093/milmed/usy001>
57. Steinmetz S, Uçkay I, Cohen C and Abrassart S. (2016). Fever and its Association with Infection in Severely Injured Polytrauma Patients; M J Orth. 1(2): 011.
58. Anna Prigitano, Luisa Romanò, Francesco Auxilia Silvana Castaldi; Antibiotic resistance: Italian awareness survey 2016; Journal of Infection and Public Health Volume 11, Issue 1, January–February 2018, Pages 30-34; <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.02.010>
59. Whitney Perry, Shira Doron; Probiotics and Infection Prevention; 10 September 2017; Infection Prevention pp 213-218
60. Aline Fuchs, Julia Bielicki, Shrey Mathur, Mike Sharland & Johannes N. Van Den Anker; (2018) Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children, Paediatrics and International Child Health, 38:sup1, S3-S15, DOI: 10.1080/20469047.2017.1408738
61. World Health Organization; Antibiotic Resistance; 5 February 2018; DOI: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
62. Marianna Parlato, François Philippart, Alexandra Rouquette, Virginie Moucadel et al; Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study; Intensive Care Medicine July 2018, Volume 44, Issue 7, pp 1061–1070: DOI: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-018-5228-3>
63. Yannick Wirz, Marc A. Meier, Lila Bouadma et al; Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials; Critical Care 2018;22:191 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2125-7>

64. Xiaozhu Zhai, Zhengfei Yang, Guanghui Zheng, Tao Yu et al; Lactate as a Potential Biomarker of Sepsis in a Rat Cecal Ligation and Puncture Model; Volume 2018, Article ID 8352727, 9 pages <https://doi.org/10.1155/2018/8352727>
65. Ioannis Ilias, Sofia Apollonatu, Dimitra-Argyro Vassiliadi; Adipose Tissue Lactate Clearance but Not Blood Lactate Clearance Is Associated with Clinical Outcome in Sepsis or Septic Shock during the Post-Resuscitation Period; *Metabolites* 2018, 8, 28;
66. E. J. O. Kompanje, T. C. Jansen, B. van der Hoven, and J. Bakker; The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814–1869) in January 1843; *Intensive Care Med.* 2007 Nov; 33(11): 1967–1971. Published online 2007 Jul 28. doi: 10.1007/s00134-007-0788-7;
67. Jan Bakker, Glan Hernandez Poblete, Daniel De Backer; Lactate-guided resuscitation saves lives: we are not sure; *Intensive Care Medicine* 42(3) • February 2016 DOI: 10.1007/s00134-016-4220-z
68. Ha Eun Kang and Dae Won Park; Lactate as a Biomarker for Sepsis Prognosis?; *Infect Chemother.* 2016 Sep; 48(3): 252–253. Published online 2016 Sep 27. doi: 10.3947/ic.2016.48.3.252;
69. Henry Oliveros-Rodríguez, Rodrigo Estupiñán-López, Juliana Rodríguez-Gómez; Lactate serial measurements and predictive validity of early mortality in trauma patients admitted to the intensive care unit; *Colombian Journal of Anesthesiology* Volume 45, Issue 3, July–September 2017, Pages 166-172; <https://doi.org/10.1016/j.rcae.2017.06.002>;
70. Jason Chertoff, Michael Chisum, Bryan Garcia, and Jorge Lascano; Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research; *J Intensive Care.* 2015; 3: 39. Published online 2015 Oct 6. doi: 10.1186/s40560-015-0105-4;
71. Osbert Blow; Jeffrey A. Claridge; Lissa Magliore et al; The Golden Hour and the Silver Day: Detection and Correction of Occult Hypoperfusion within 24 Hours Improves Outcome from Major Trauma; *The Journal of trauma* 47(5):964-9 • November 1999 with 243 Reads DOI: 10.1097/00005373-199911000-00028;
72. Rimako Umebachi, MD, Takayuki Taira, MD, PhD Shinjiro Wakai; Measurement of blood lactate, D-dimer, and activated prothrombin time improves prediction of in-hospital mortality in adults blunt trauma: *The American Journal of Emergency Medicine*; March 2018 Volume 36, Issue 3, Pages 370–375; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.08.025>;

73. Londoño, Jessica, Niño, César; Díaz, James et al; Association of Clinical Hypoperfusion Variables With Lactate Clearance and Hospital Mortality; Shock: September 2018 - Volume 50 - Issue 3 - p 286–292 doi: 10.1097/SHK.0000000000001066;
74. Jaime Fernxndez Sarmiento, Paula Araque, María Yepes, Hernando Mulett, Ximena Tovar, and Fabio Rodriguez; Correlation between Arterial Lactate and Central Venous Lactate in Children with Sepsis; Crit Care Res Pract. 2016; 2016: 7839739. Published online 2016 Oct 16. doi: 10.1155/2016/7839739
75. Lavery RF, Livingston DH, Tortella BJ, Sambol JT, Slomovitz BM, Siegel JH; The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center; J Am Coll Surg. 2014 Jun;190(6):656-64;
76. Centers for Disease Control and Prevention; Data and Reports; 2018 AUG; DOI: <https://www.cdc.gov/sepsis/datareports/index.html>;
77. Hatfield, Kelly M., MSPH; Dantes, Raymund B; Assessing Variability in Hospital-Level Mortality Among U.S. Medicare Beneficiaries With Hospitalizations for Severe Sepsis and Septic Shock; Critical Care Medicine: July 17, 2018 - Volume Online First - Issue - p doi: 10.1097/CCM.0000000000003324
78. Mitchell M. Levy, MD, MCCM1 ; Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM; The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update; DOI: <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle-2018.pdf>;
79. A. Aramburo, Jim Todd, Elizabeth C. George, Sarah Kiguli et al; Lactate clearance as a prognostic marker of mortality in severely ill febrile children in East Africa; BMC Medicine 2018;16:37 <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1014-x>;
80. J Michael Dickson, BS Xu Wang, MD Alexander E St. John; Damage Control Resuscitation Supplemented with Vasopressin in a Severe Polytrauma Model with Traumatic Brain Injury and Uncontrolled Internal Hemorrhage; Military Medicine, Volume 183, Issue 9-10, 1 September 2018, Pages e460–466, <https://doi.org/10.1093/milmed/usy001>;
81. Mats Warmerdam, Lucia Baris, Margo van Liebergen, Annemieke Ansems et al; The association between systolic blood pressure and in-hospital mortality in older emergency department patients who are hospitalised with a suspected infection; Emergency Medicine Journal 2018; 35 583-583 Published Online First: 24 Sep 2018. doi: 10.1136/emered-2018-208102;

82. Carlo Bova, Simone Vanni, Paolo Prandoni et al; A prospective validation of the Bova score in normotensive patients with acute pulmonary embolism; A prospective validation of the Bova score in normotensive patients with acute pulmonary embolism; <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.04.002>;
83. Alexander E. St. John, MD, MS, Andrew M. McCoy, MD, MS, Allison G. Moyes; Prehospital Lactate Predicts Need for Resuscitative Care in Non-hypotensive Trauma Patients; *West J Emerg Med.* 2018 Mar; 19(2): 224–231. Published online 2018 Feb 12. doi: 10.5811/westjem.2017.10.34674;
84. Chao-Wei Lee, Hao-wei Kou, Hong-Shiue Chou, Hsu-huan ChouA et al; combination of SOFA score and biomarkers gives a better prediction of septic AKI and in-hospital mortality in critically ill surgical patients: a pilot study; *World Journal of Emergency Surgery*201813:41 <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0202-5>;
85. Takashi Mizutani, Norio Umemoto, Toshio Taniguchi, Hideki Ishii; The lactate clearance calculated using serum lactate level 6 h after is an important prognostic predictor after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a single-center retrospective observational study; *Journal of Intensive Care*20186:33 <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0302-z>;
86. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L Jr, Taccone; FS (2016) The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 20:257;
87. Nguyen HB , Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A; Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock; *Crit Care Med.* 2014 Aug;32(8):1637-42.
88. Jianhua Pi, Yifan Sun, Mengya Xu, Shiliang Su, Min Weng; Neighborhood Social Determinants of Public Health: Analysis of Three Prevalent Non-communicable Chronic Diseases in Shenzhen, China; *Social Indicators Research*January 2018, Volume 135, Issue 2, pp 683–698;
89. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve S, et al; Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;Jan 25;
90. Goabaone Rankgoane-Pono, Jose Gaby Tshikuka, Mgaywa Gilbert Mjungu Damas Magafu, Tiny Masupe; Incidence of diabetes mellitus-related comorbidities among patients attending two major HIV clinics in Botswana: a 12-year retrospective cohort study; *BMC Research Notes*201811:90 <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3144-9>;
91. Diego A. Vicente, Matthew J. Bradley, Benjamin Bograd, Crystal Leonhardt; The impact of septic stimuli on the systemic inflammatory

- response and physiologic insult in a preclinical non-human primate model of polytraumatic injury; *Journal of Inflammation*201815:11 <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0187-6>
92. Le Roux P. (2018) Treatment of Anemia. In: Timmons S. (eds) *Controversies in Severe Traumatic Brain Injury Management*. Springer, Cham; DOIhttps://doi.org/10.1007/978-3-319-89477-5_12
93. Jean-Rémi Lavillegrand, Guillaume Dumas, Naïke Bigé, Daniel Zafimahazo, et al; Should we treat mild hypotension in septic patients in the absence of peripheral tissue hypoperfusion?; *Intensive Care Medicine* September 2018, Volume 44, Issue 9, pp 1593–1594
94. Martin W. Dünser and Arnaldo Dubin; There is more to septic shock than arterial hypotension and elevated lactate levels: another appeal to rethink current resuscitation strategies!; *Annals of Intensive Care*20188:55 <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0406-6>
95. Manu L. N. G. Malbrain, Niels Van Regenmortel, Bernd Saugel, Brecht De Tavernier, et al; Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy; *Annals of Intensive Care*20188:66 <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>
96. Dominik J. Vogel, Josie Murray, Adam Z. Czapan; Veno-arterio-venous ECMO for septic cardiomyopathy: a single-centre experience; Published May 22, 2018 2018; <https://doi.org/10.1177/0267659118766833>
97. F. Sanfilippo, C. Corredor, N. Fletcher, L. Tritapepe et al; Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis; *Critical Care* 2018 22:183 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2113-y>;
98. Yasuyuki Kakihana, Takashi Ito, Mayumi Nakahara et. al; Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management; *Journal of Intensive Care*20164:22 <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0148-1>
99. Takeshi Suzuki, Yuta Suzuki, Jun Okuda, Takuya Kurazumi et. al; Sepsis-induced cardiac dysfunction and β -adrenergic blockade therapy for sepsis; *Journal of Intensive Care*20175:22 <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0215-2>
100. Li X, Luo R, Chen R, Song L, Zhang S, Hua W, Chen H; Cleavage of I κ B α by calpain induces myocardial NF- κ B activation, TNF- α expression, and cardiac dysfunction in septic mice; *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.

2014 Mar;306(6):H833-43. doi: 10.1152/ajpheart.00893.2012. Epub 2014 Jan 17

101. Wibke Schulte, Jürgen Bernhagen, and Richard Bucala; Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View; *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 165974. Published online 2013 Jun 18. doi: 10.1155/2013/165974

102. A.-M. Burgdorff, M. Bucher, and J. Schumann; *Journal of International Medical Research* Vol 46, Issue 4, pp. 1303 – 1310; First Published January 14, 2018; <https://doi.org/10.1177/0300060517743836>

103. Suman Dalal, Barbara Connelly, Mahipal Singh et al; NF2 signaling pathway plays a pro-apoptotic role in β -adrenergic receptor stimulated cardiac myocyte apoptosis; *PLOS:* Published: April 30, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196626>

104. Remi Nevriere, Florian Delguste, Arthur Durand, Jocelyn Inamo et al; Abnormal Mitochondrial cAMP/PKA Signaling Is Involved in Sepsis-Induced Mitochondrial and Myocardial Dysfunction; *Int J Mol Sci.* 2016 Dec; 17(12): 2075. Published online 2016 Dec 10. doi: 10.3390/ijms17122075

105. Takeshi Suzuki, Yuta Suzuki, Jun Okuda, Takuya Kurazumi et al; Sepsis-induced cardiac dysfunction and β -adrenergic blockade therapy for sepsis; *J Intensive Care.* 2017; 5: 22. Published online 2017 Mar 3. doi: 10.1186/s40560-017-0215-2;

106. S. M. Opal and T. van der Poll; Endothelial barrier dysfunction in septic shock; *J Intern Med.* 2015 Mar;277(3):277-293. doi: 10.1111/joim.12331;

107. Vallabhajosyula, Saraschandra; Jentzer, Jacob C.; Geske et al; New-Onset Heart Failure and Mortality in Hospital Survivors of Sepsis-Related Left Ventricular Dysfunction; *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches*, Volume 49, Number 2, February 2018, pp. 144-149(6) DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000952>;

108. Yasuyuki Kakihana, Takashi Ito, Mayumi Nakahara, Keiji Yamaguchi and Tomotsugu Yasuda; Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management; *Journal of Intensive Care* 2016;22 <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0148-1>

109. Jeffrey E Gott and, Michael A Mattha; Sepsis: pathophysiology and clinical management; *BMJ* 2016; 353 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>;

110. M. Neri, I. Riezzo, C. Pomara, S. Schiavone, and E. Turillazzi; Oxidative-Nitrosative Stress and Myocardial Dysfunctions in Sepsis: Evidence from the Literature and Postmortem Observations; *Mediators of Inflammation* Volume 2016, Article ID 3423450, 12 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2016/3423450>

111. Martin Sebastian Winkler, Stefan Kluge, Maximilian Holzmann, Eileen Moritz et al; Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: an observational study; *Critical Care* 2017;21:189

<https://doi.org/10.1186/s13054-017-1782-2>

112. Carolina Doerrier, José A. García, Huayqui Volt, María E. Díaz-Casado et al; Permeabilized myocardial fibers as model to detect mitochondrial dysfunction during sepsis and melatonin effects without disruption of mitochondrial network; *Mitochondrion* Volume 27, March 2016, Pages 56-63; <https://doi.org/10.1016/j.mito.2015.12.010>;

113. Yasuyuki Kakihana, Takashi Ito, Mayumi Nakahara, Keiji Yamaguchi and Tomotsugu Yasuda; Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management; *Journal of Intensive Care* 2016;22 <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0148-1>;

114. Y. Tratsiakovich, A.T. Gonon, A. Kiss, J. Yang, F. Bohm, P. Tornvall; Myocardial protection by co-administration of L-arginine and tetrahydrobiopterin during ischemia and reperfusion; *European Heart Journal*, Volume 34, Issue suppl_1, 1 August 2013, P5696, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh310.P5696>;

115. Gizem Polat, Rustem Anil Ugan, Elif Cadirci, and Zekai Halici; Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches *Eurasian J Med.* 2017 Feb; 49(1): 53–58. doi: 10.5152/eurasianjmed.2017.17062

116. Mitchell P Fink; Animal models of sepsis; *Virulence.* 2014 Jan 1; 5(1): 143–153.

Published online 2013 Aug 19. doi: 10.4161/viru.26083;

117. Marc Leone, Pierre Asfar, Peter Radermacher, Jean-Louis Vincent, and Claude Martin; Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature; *Crit Care.* 2015; 19(1): 101. Published online 2015 Mar 10. doi: 10.1186/s13054-015-0794-z

118. Closser D.R., Exline M.C., Crouser E.D. (2017) Mechanisms of Organ Dysfunction and Altered Metabolism in Sepsis. In: Ward N., Levy M. (eds) *Sepsis. Respiratory Medicine.* Humana Press, Cham; DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48470-9_7;

119. Can Ince, Philip R. Mayeux, Trung Nguyen, Hernando Gomez; THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS; *Shock.* 2016 Mar; 45(3): 259–270. doi: 10.1097/SHK.0000000000000473

120. Johansen Me; Hemostasis and endothelial damage during sepsis; *Danish Medical Journal* [01 Aug 2015, 62(8):B5135];

121. Sisse Rye Ostrowski, Nicolai Haase, Rasmus Beier Müller, Morten Hylander Møller; Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study; *Critical Care* 2015;19:191 <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0918-5>;
122. John R, Prowle MA, Rinaldo Bellomo et al; Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Macrohemodynamic and Microhemodynamic Alterations in the Renal Circulation; *Seminars in Nephrology* Volume 35, Issue 1, January 2015, Pages 64-74; <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.007>;
123. Hernando Gomez, Can Ince, Daniel De Backer et al; A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and the tubular cell adaptation to injury; *Shock*. 2014 Jan; 41(1): 3–11. doi: 10.1097/SHK.000000000000052
124. Cosimo Chelazzi, Gianluca Villa, Paola Mancinelli, A Raffaele De Gaudio and Chiara Adembri; Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability; *Critical Care* 2015;19:26 <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0741-z>
125. Yuezhen Ma, Yanni Liu, Huihui Hou, Yanfen Yao and Hua Meng; MiR-150 predicts survival in patients with sepsis and inhibits LPS-induced inflammatory factors and apoptosis by targeting NF-κB1 in human umbilical vein endothelial cells; *Biochemical and Biophysical Research Communications* Volume 500, Issue 3, 7 June 2018, Pages 828-837 <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.168>;
126. Judith Reséndiz Martínez, Juan Asbun Bojalil, Sara Huerta Yopez and Mario Vega; Correlation of the expression of YY1 and Fas cell surface death receptor with apoptosis of peripheral blood mononuclear cells, and the development of multiple organ dysfunction in children with sepsis; *Molecular Medicine Reports* - March 9, 2017 Pages: 2433-2442 <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6310>
127. Orfanos, Stylianos E. MD; Kotanidou, Anastasia MD; Glynos, Constantinos et al; Angiopoietin-2 is increased in severe sepsis: Correlation with inflammatory mediators; *Critical Care Medicine*: January 2007 - Volume 35 - Issue 1 - p 199–206 doi: 10.1097/01.CCM.0000251640.77679.D7
128. Fisher, Jane; Douglas, James J.; Linder, Adam; Boyd, John H.; Walley, Keith R.; Russell, James A.; Elevated Plasma Angiopoietin-2 Levels Are Associated With Fluid Overload, Organ Dysfunction, and Mortality in Human Septic Shock; *Critical Care Medicine*, Volume 44, Number 11, November 2016, pp. 2018-2027(10); DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001853>

129. Winkler MS1, Nierhaus A, Poppe A, Greiwe G, Grhler MH, Daum G; Sphingosine-1-Phosphate: A Potential Biomarker and Therapeutic Target for Endothelial Dysfunction and Sepsis?; Shock. 2017 Jun;47(6):666-672. doi: 10.1097/SHK.0000000000000814
130. Emmanuel Besnier, Ebba Brakenhielm, Vincent Richard and Fabienne Tamion; Does anti-VEGF bevacizumab improve survival in experimental sepsis?; Critical Care201721:163 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1734-x>;
131. Simon Lambden, Ben C. Creagh-Brown, Julie Hunt, Charlotte Summers and Lui G. Forni; Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock; Critical Care201822:174 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2102-1>;
132. C. S. Alphonsus and R. N. Rodseth; The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier; Anaesthesia 2014, 69, 777–784 doi:10.1111/anae.12661;
133. Matthew Charlton, Mark Sims, Tim Coats, and Jonathan P Thompson; The microcirculation and its measurement in sepsis; J Intensive Care Soc. 2017 Aug; 18(3): 221–227. Published online 2016 Nov 10. doi: 10.1177/1751143716678638;
134. JR Greer; Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in sepsis; BJA Journals; December 2015 Volume 15, Issue 6, Pages 316-321; DOI: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv003>;
135. Emanuela Turillazzi, Vittorio Fineschi, Cristian Palmiere, and Consolato Sergi; Cardiovascular Involvement in Sepsis; Mediators of Inflammation Volume 2016, Article ID 8584793, 3 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8584793>;
136. Antoine Dewitte, Sébastien Lepreux, Julien Villeneuve, Claire Rigother, Christian Combe et al; Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients?; Ann Intensive Care. 2017; 7: 115. Published online 2017 Dec 1. doi: 10.1186/s13613-017-0337-7
137. Elisabetta Greco, Enrico Lupia, Ornella Bosco, Barbara Vizio, and Giuseppe Montrucchio; Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis; Int J Mol Sci. 2017 Oct; 18(10): 2200. Published online 2017 Oct 20. doi: 10.3390/ijms18102200;
138. Kansuke Koyama , Shinshu Katayama, Tomohiro Muronoi, Ken Tonai, Yuya Goto; Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis; Plos|one; January 30, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192064>

139. Middleton, Elizabeth; Campbell, Robert; Grissom, Colin et. al; Alterations in the Platelet molecular Signature are Linked to Short-term Mortality in Sepsis; Critical Care Medicine: January 2018 - Volume 46 - Issue 1 - p 695 doi: 10.1097/01.ccm.0000529424.30564.2d
140. Chan Ho Kim, Seung Jun Kim, Mi Jung Lee, Young Eun Kwon et al; An Increase in Mean Platelet Volume from Baseline Is Associated with Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock; Plos One; March 5, 2015; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119437>
141. Payal Mukker, Abhilash Haridas, Nishant Kallinkeel, Ajith P. G.; Comparative study of platelet indices in cirrhosis, cirrhosis with sepsis and normal population; International Journal of Research in Medical Science; 2016 Vol 4, No 5; DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20161203>
142. Pattraporn Tajarenmuang, Arintaya Phrommintikul, Atikun Limsukon, et al; The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis; Critical Care Research and Practice Volume 2016, Article ID 4370834, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4370834>
143. Benjamin AJ Reddi, Samantha M Iannella, Stephanie N O'Connor, Adam M Deane, Scott R Willoughby and David P Wilson; Attenuated platelet aggregation in patients with septic shock is independent from the activity state of myosin light chain phosphorylation or a reduction in Rho kinase-dependent inhibition of myosin light chain phosphatase; Intensive Care Medicine Experimental 2015;5 <https://doi.org/10.1186/s40635-014-0037-7>;
144. Martin Sebastian Winkler, Stefan Kluge, Maximilian Holzmann, Eileen Moritz, Linda Robbe et al; Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: an observational study; Critical Care 2017;21:189 <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1782-2>;
145. Ryon M. Bateman, Michael D. Sharpe, Mervyn Singer and Christopher G. Ellis; The Effect of Sepsis on the Erythrocyte; Int. J. Mol. Sci. 2017, 18(9), 1932; doi:10.3390/ijms18091932
146. Katia Donadello, Michael Piagnerelli, Giulia Reggiori, Leonardo Gottin; Reduced red blood cell deformability over time is associated with a poor outcome in septic patients; Microvascular Research Volume 101, September 2015, Pages 8-14; <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.05.001>
147. Elisabeth Lang, Florian Lang; Mechanisms and pathophysiological significance of eryptosis, the suicidal erythrocyte death; Seminars in Cell & Developmental Biology

Volume 39, March 2015, Pages 35-42

<https://doi.org/10.1016/j.semcd.2015.01.009>;

148. Elisabeth Lang, Rosi Bissinger, Abul Fajol, Madhuri S. Salker, Yogesh Singh et al; Accelerated apoptotic death and in vivo turnover of erythrocytes in mice lacking functional mitogen- and stress-activated kinase MSK1/2; *Scientific Reports* volume5, Article number: 17316 (2015)

149. Pedrazza, L., Lunardelli, A., Luft, C. et al. Mesenchymal stem cells decrease splenocytes apoptosis in a sepsis experimental model *Inflamm. Res.* (2014) 63: 719. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0745-1>;

150. Chris Blom, Brittany L Deller, Douglas D Fraser, Eric K Patterson et al; Human severe sepsis cytokine mixture increases β 2-integrin-dependent polymorphonuclear leukocyte adhesion to cerebral microvascular endothelial cells in vitro; *Critical Care* 2015;19:149 <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0883-z>;

151. Lorenzo Federico, Liping Yang, Jason Brandon, Manikandan Panchatcharam et al; Lipid phosphate phosphatase 3 regulates adipocyte sphingolipid synthesis, but not developmental adipogenesis or diet-induced obesity in mice; *PlosOne*; Published: June 11, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198063>;

152. Michael Maceyka & Sarah Spiegel; Sphingolipid metabolites in inflammatory disease; *Nature* volume510, pages58–67 (05 June 2014)

153. Jacquelyn M. Powers, George R. Buchanan, Leah Adix; et al; Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia; *JAMA*. 2017;317(22):2297-2304. doi:10.1001/jama.2017.6846

154. Igljka Djoumerska-Alexieva, Lubka Roumenina, Anastas Pashov, Jordan Dimitrov et al; Intravenous Immunoglobulin with Enhanced Polyspecificity Improves Survival in Experimental Sepsis and Aseptic Systemic Inflammatory Response Syndromes; *Mol Med*. 2015; 21(1): 1002–1010. Published online 2016 Mar 31. doi: 10.2119/molmed.2014.00224

155. Poblete G.H., Nijsten M.W., Bakker J. (2018) Lactate. In: Pinto Lima A., Silva E. (eds) *Monitoring Tissue Perfusion in Shock*. Springer, Cham; DOI https://doi.org/10.1007/978-3-319-43130-7_9

156. Keren Doenyas-Barak, Ronit Marcus et al; Lactic acidosis and severe septic shock in metformin users: a cohort study; *Critical Care* 2016;20:10 <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1180-6>

157. David Bar-Or, Matthew M. Carrick, Charles W. Mains, et al; Sepsis, oxidative stress, and hypoxia: Are there clues to better treatment?

- Communications in free radical research; Pages 193-197 | Published online: 24 Mar 2015 <https://doi.org/10.1179/1351000215Y.0000000005>;
158. Navin P. Boeddha, Marieke Emonts, Marjon H. Cnossen et al.; Gene Variations in the Protein C and Fibrinolytic Pathway: Relevance for Severity and Outcome in Pediatric Sepsis; *Semin Thromb Hemost* 2017; 43(01): 036-047 DOI: 10.1055/s-0036-1597292
159. Steven M. Opal, M.D., R. Phillip Dellinger, M.D., Jean-Louis Vincent et al; The next generation of sepsis trials: What’s next after the demise of recombinant human activated Protein C?; *Crit Care Med.* 2014 Jul; 42(7): 1714–1721. doi: 10.1097/CCM.0000000000000325;
160. Nikita Lakomkin, Vasanth Sathiyakumar, Brandon Wick, Michelle S. Shen; Incidence and predictive risk factors of postoperative sepsis in orthopedic trauma patients; *J Orthop Traumatol.* 2017 Jun; 18(2): 151–158. Published online 2016 Nov 15. doi: 10.1007/s10195-016-0437-4;
161. Kohji Okamoto, Toshihisa Tamura, and Yusuke Sawatsubashi; Sepsis and disseminated intravascular coagulation; *J Intensive Care.* 2016; 4: 23. Published online 2016 Mar 23. doi: 10.1186/s40560-016-0149-0;
162. Jose J Zaragoza, Missael V Espinoza-Villafuerte; Current approach to disseminated intravascular coagulation related to sepsis - organ failure type; *World J Hematol.* Feb 6, 2017; 6(1): 11-16 Published online Feb 6, 2017. doi: 10.5315/wjh.v6.i1.11;
163. Shu, X., Keller, T.C.S., Begandt, D. et al. *Cell. Mol. Life Sci.* (2015) 72: 4561. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2021-0>; DOI <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2021-0>;
164. Felicity N.E.Gavins; Chapter 1 - Sepsis; *Vascular Responses to Pathogens* 2016, Pages 1-9; <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801078-5.00001-7>;
165. Donald G. Welsh, Cam Ha T . Tran, Bjorn O. Hald et al; The Conducted Vasomotor Response: Function, Biophysical Basis, and Pharmacological Control; *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* Vol. 58:391-410 (Volume publication date January 2018) <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052623>;
166. Stefanou, C., Karatzanos, E., Mitsiou, G. et al. *Ann. Intensive Care* (2016) 6: 21. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0123-y>;
167. Joseph Zullo, Kei Matsumoto, Sandhya Xavier, Brian Ratliff et al; The cell secretome, a mediator of cell-to-cell communication; *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* Volume 120, July 2015, Pages 17-20 <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.03.012>;

168. Fabiane Sônego,¹† Fernanda Vargas e Silva Castanheira,¹ Raphael Gomes Ferreira et al; Paradoxical Roles of the Neutrophil in Sepsis: Protective and Deleterious; *Front Immunol.* 2016; 7: 155. Published online 2016 Apr 26. doi: 10.3389/fimmu.2016.00155;
169. Xiao-Fei Shen, Ke Cao, Jin-peng Jiang et al; Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update; *J Cell Mol Med.* 2017 Sep; 21(9): 1687–1697. Published online 2017 Feb 28. doi: 10.1111/jcmm.13112
170. Alba Luz León, Natalia Andrea Hoyos, Lena Isabel Barrera, Gisela De La Rosa; Clinical course of sepsis, severe sepsis, and septic shock in a cohort of infected patients from ten Colombian hospitals; *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 345. Published online 2013 Jul 24. doi: 10.1186/1471-2334-13-345
171. Gordon P Otto, Maik Sossdorf, Ralf A Claus, Jürgen Rödel et al; The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate; *Critical Care* 2016 15:R183 <https://doi.org/10.1186/cc10332>;
172. Pietro Caironi, M.D., Gianni Tognoni, M.D., Serge Masson et al; Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock; April 10, 2014 *N Engl J Med* 2014; 370:1412-1421
DOI: 10.1056/NEJMoa1305727
173. Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ; Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin; *J Crit Care.* 2016 Oct;35:161-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.019. Epub 2016 Apr 27
174. Jean-Louis Vincent, James A Russell, Matthias Jacob, Greg Martin; Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next?; *Critical Care* 2014;18:231 <https://doi.org/10.1186/cc13991>
175. Claire A. Sand, Anna Starr, Catherine D. E. Wilder, Olena Rudyk et al; Quantification of microcirculatory blood flow: a sensitive and clinically relevant prognostic marker in murine models of sepsis; *Journal of Applied Physiology*; 01 FEB 2015 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00793.2014>
176. V. Jacob, J. Belsky, M. Sauler, S. Kim, P. Lee; 115 Measuring the Microcirculation in a Mouse Model of Sepsis: A Pilot Study; *Annals of Emergency Medicine*; October 2018, Volume 72, Issue 4, Suppliment, Page S48; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2018.08.120>
177. Rivers, Emanuel P.; Yataco, Angel Coz; Jaehne, Anja Kathrina; Gill, Jasreen et al; Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications; *Current Opinion in Critical Care*: October 2015 - Volume 21 - Issue 5 - p 381–387; doi: 10.1097/MCC.0000000000000241
178. Sanfilippo, F., Corredor, C., Fletcher, N. et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis;

Intensive Care Med (2015) 41: 1004. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3748-7>

179. Marcos Miranda, Michelle Balarini, Daniella Caixeta and Eliete Bouskela; Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies; American Journal of Physiology; 01 JUL 2016 <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00034.2016>

180. Matthew Charlton , Mark Sims , Tim Coats and Jonathan P Thompson; The microcirculation and its measurement in sepsis; Journal of the Intensive Care Society 2017, Vol. 18(3) 221–227; DOI: 10.1177/1751143716678638

181. Nishkantha Arulkumaran, Clifford S. Deutschman, Michael R. Pinsky et al; Mitochondrial Function in Sepsis; Shock. 2016 Mar; 45(3): 271–281. doi: 10.1097/SHK.0000000000000463

182. Burgdorff AM1, Bucher M1, Schumann J; Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms; J Int Med Res. 2018 Apr;46(4):1303-1310. doi: 10.1177/0300060517743836.

183. Bruno Levy, Caroline Fritz, Elsa Tahon, Audrey Jacquot, Thomas Auchet and Antoine Kimmoun; Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future; Critical Care201822:52; <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1967-3>

184. A.-M. Burgdorff, M. Bucher and J. Schumann; Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms; Journal of International Medical Research 2018, Vol. 46(4) 1303–1310; DOI: 10.1177/0300060517743836

185. Simon Lambden, Ben C. Creagh-Brown et al; Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock; Critical Care201822:174 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2102-1>

186. Pan Pan, Xiaoting Wang, Dawei Liu; The potential mechanism of mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy; April 11, 2018 Review Article <https://doi.org/10.1177/0300060518765896>;

187. M. Neri, I. Riezzo, C. Pomara, S. Schiavone, and E. Turillazzi; Oxidative-Nitrosative Stress and Myocardial Dysfunctions in Sepsis: Evidence from the Literature and Postmortem Observations; Mediators of Inflammation Volume 2016, Article ID 3423450, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3423450>

188. Takatani Y, Ono K, Suzuki H, Inaba M, Sawada M, Matsuda N; Inducible nitric oxide synthase during the late phase of sepsis is associated with hypothermia and immune cell migration; Lab Invest. 2018 May;98(5):629-639. doi: 10.1038/s41374-018-0021-z

189. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23. 315 (8):801-10
190. VanessaKovalski, Ana P.Prestes, Junior G.Oliveira, Gustavo F.Alves; Protective role of cGMP in early sepsis; *European Journal of Pharmacology* Volume 807, 15 July 2017, Pages 174-181; <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.012>
191. Bruno A. Quadros Gomes, Lucio F. D. da Silva, Antonio R. Quadros Gomes et al; N-acetyl cysteine and mushroom *Agaricus sylvaticus* supplementation decreased parasitaemia and pulmonary oxidative stress in a mice model of malaria; *Malaria Journal*201514:202 <https://doi.org/10.1186/s12936-015-0717-0>
192. Moritani, K; Jaw, D; Oh, Y; Schipilow, J; Ford, N; et al. C32 LUNG INJURY, ARDS, AND SEPSIS: Inhibition Of INOS Prevents Atherosclerotic Plaque Destabilization Related To LPS Lung Exposure: Results Of Novel 3d Opt Imaging *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; New York Vol. 195, (2017): 1.;
193. C.Quoilin, A.Mouithys-Mickalad, S.Lécart, M.-P.Fontaine-Aupart, M.Hoebeke; Evidence of oxidative stress and mitochondrial respiratory chain dysfunction in an in vitro model of sepsis-induced kidney injury; *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* Volume 1837, Issue 10, October 2014, Pages 1790-1800; <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2014.07.005>
194. Kandasamy K, Choudhury S, Singh V, Addison MP, Darzi SA, Kasa JK; Erythropoietin Reverses Sepsis-Induced Vasoplegia to Norepinephrine Through Preservation of α 1D-Adrenoceptor mRNA Expression and Inhibition of GRK2-Mediated Desensitization in Mouse Aorta; *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016 Jan;21(1):100-13. doi: 10.1177/1074248415587968. Epub 2015 May 28
195. Ni Zeng, Junmei Xu, Weifeng Yao, Suobei Li et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Attenuates Septic Myocardial Dysfunction via eNOS/NO Pathway in Rats; *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2017, Article ID 1721434, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2017/1721434>;
196. Sina M. Coldewey, Elisa Benetti, Massimo Collino, Josef Pfeilschifter et al. Elevation of serum sphingosine-1-phosphate attenuates impaired cardiac function in experimental sepsis; *Scientific Reports* volume6, Article number: 27594 (2016)

197. Kimmoun, Antoine MD; Louis, Huguette PhD; Al Kattani, Narimane Phd et al. w1-Adrenergic Inhibition Improves Cardiac and Vascular Function in Experimental Septic Shock; *Critical Care Medicine*: September 2015 - Volume 43 - Issue 9 - p e332–e340 doi: 10.1097/CCM.0000000000001078
198. Elchin Barzegar, Masoumeh Nouri, Sarah Mousavi, Arezoo Ahmadi, and Mojtaba Mojtahedzadeh; Vasopressin in Septic Shock; Assessment of Sepsis Biomarkers: A Randomized, Controlled Trial; *Indian J Crit Care Med*. 2017 Sep; 21(9): 578–584. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_258_17
199. Xiao X, Zhu Y, Zhen D, Chen XM, Yue W et al. Beneficial and side effects of arginine vasopressin and terlipressin for septic shock; *J Surg Res*. 2015 May 15;195(2):568-79. doi: 10.1016/j.jss.2015.02.022;
200. Giora Landesberg MD, DSc, Phillip D. Levin MA, BCChir, aDan Gilon MD et al; Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock; *Chest* Volume 148, Issue 1, July 2015, Pages 93-102; <https://doi.org/10.1378/chest.14-2259>
201. Jos F. Frencken, Dirk W. Donker, Cristian Spitoni et al; Myocardial Injury in Patients With Sepsis and Its Association With Long-Term Outcome; Originally published 29 Jan 2018 *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018;11:e004040
202. Kowalczyk, A., Kleniewska, P., Kolodziejczyk, M. et al. The Role of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Inflammatory Response and Sepsis; *Arch. Immunol. Ther. Exp.* (2015) 63: 41. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0310-1>
203. Sebastian Steven, Matthias Oelze, Moritz Brandt, Elisabeth Ullmann et al; Pentaerythritol Tetranitrate In Vivo Treatment Improves Oxidative Stress and Vascular Dysfunction by Suppression of Endothelin-1 Signaling in Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension; *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2017, Article ID 4353462, 13 pages <https://doi.org/10.1155/2017/4353462>
204. Carlos André Prauchner; Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy; *Burns* Volume 43, Issue 3, May 2017, Pages 471-485; <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.09.023>;
205. Abdurrahman Dolunay, Sefika Pinar Senol, Meryem Temiz-Resitoglu et al; 3Inhibition of NLRP3 Inflammasome Prevents LPS-Induced Inflammatory Hyperalgesia in Mice: Contribution of NF-κB, Caspase-1/11, ASC, NOX, and NOS Isoforms; Dolunay, A., Senol, S.P., Temiz-Resitoglu, M. et al. *Inflammation* (2017) 40: 366. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0483->

206. Zhang H.-X., Liu S.-J., Tang X.-L., Duan G.-L et al; H2S Attenuates LPS-Induced Acute Lung Injury by Reducing Oxidative/Nitrative Stress and Inflammation; *Cell Physiol Biochem* 2016;40:1603-1612 <https://doi.org/10.1159/000453210>
207. Leroy C. Joseph, Dimitra Kokkinaki, Mesele-Christina Valenti et al; Inhibition of NADPH oxidase 2 (NOX2) prevents sepsis-induced cardiomyopathy by improving calcium handling and mitochondrial function; *JCI Insight*; Published in Volume 2, Issue 17 on September 7, 2017 *JCI Insight*. 2017;2(17):e94248. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94248>.
208. Lynn M. Frydrych, Fatemeh Fattahi, Katherine He, Peter A. Ward and Matthew J. Delano; Diabetes and Sepsis: Risk, Recurrence, and Ruination; *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 271. Published online 2017 Oct 30. doi: 10.3389/fendo.2017.00271
209. David Coquerel, Xavier Sainsily, Lauralyne Dumont, Philippe Sarret et al; The apelinergic system as an alternative to catecholamines in low-output septic shock; *Critical Care*201822:10; <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1942-z>
210. L. Mica, C. Keller, J. Vomela, O. Trentz, M. Plecko et al; The impact of body mass index and gender on the development of infectious complications in polytrauma patients; *European Journal of Trauma and Emergency Surgery* October 2014, Volume 40, Issue 5, pp 573–579
211. Sugata Dasgupta, Soumi Das, Neeraj S. Chawan, and Avijit Hazra; Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India; *Indian J Crit Care Med*. 2015 Jan; 19(1): 14–20. doi: 10.4103/0972-5229.148633
212. Roman Pfeifer, Michel Teuben, Hagen Andruszkow, Bilal M. Barkatali² and Hans-Christoph Pape; Mortality Patterns in Patients with Multiple Trauma: A Systematic Review of Autopsy Studies; *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148844. Published online 2016 Feb 12. doi: 10.1371/journal.pone.0148844
213. Justin Sobrino, MD and Shahid Shafi, MD, MPH; Timing and causes of death after injuries; *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013 Apr; 26(2): 120–123.;
214. He Jin, Zheng Liu, Ya Xiao, Xia Fan, Jun Yan, and Huaping Liang; Prediction of sepsis in trauma patients; *Burns Trauma*. 2014; 2(3): 106–113. Published online 2014 Jul 28. doi: 10.4103/2321-3868.135479;
215. J. Gonzxlez-Robledo, F. Martín-Gonzxlez, M. Moreno-García et al; Prognostic factors associated with mortality in patients with severe trauma:

- From prehospital care to the Intensive Care Unit; *Med Intensiva* 2015;39:412-21 - Vol. 39 Num.7 DOI: 10.1016/j.medic.2015.08.002;
216. Rachel V.Thakore BS Sarah E.GreenbergBA, Hanyuan Shi BA et al; Surgical site infection in orthopedic trauma: A case-control study evaluating risk factors and cost; *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* Volume 6, Issue 4, December 2015, Pages 220-226; <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2015.04.004>;
217. Kanwaljeet Garg, Ravi Sharma, Deepak Gupta, Sumit Sinha et al; Outcome Predictors in Pediatric Head Trauma: A Study of Clinicoradiological Factors; *J Pediatr Neurosci.* 2017 Apr-Jun; 12(2): 149–153. doi: 10.4103/jpn.JPN_179_16
218. Gregory Nemunaitis, MD, Mary Joan Roach, PhD et al; Early Predictors of Functional Outcome After Trauma; *American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*; *PM R* 8 (2016) 314-320;
219. Thomas Rimmelé, Didier Payen, Vincenzo Cantaluppi, John Marshall et al; Immune cell phenotype and function in sepsis; *Shock.* 2016 Mar; 45(3): 282–291. doi: 10.1097/SHK.0000000000000495;
220. Diego A. Vicente, Matthew J. Bradley, Benjamin Bograd et al; The impact of septic stimuli on the systemic inflammatory response and physiologic insult in a preclinical non-human primate model of polytraumatic injury; *Journal of Inflammation*201815:11 <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0187-6>
221. Sugata Dasgupta, Soumi Das, Neeraj S. Chawan, and Avijit Hazra; Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India; *Indian J Crit Care Med.* 2015 Jan; 19(1): 14–20. doi: 10.4103/0972-5229.148633
222. Abdulaziz Zorgani, Atef Abofayed, Abdulhakim Glia, Ashrf Albarbar, and Sami Hanish; Prevalence of Device-associated Nosocomial Infections Caused By Gram-negative Bacteria in a Trauma Intensive Care Unit in Libya; *Oman Med J.* 2015 Jul; 30(4): 270–275. doi: 10.5001/omj.2015.54
223. Christopher Bliemel, Benjamin Buecking, Juliana Hack, Rene Aigner; Urinary tract infection in patients with hip fracture: An underestimated event?; ORIGINAL ARTICLE: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PRACTICE AND HEALTH; First published: 16 June 2017 <https://doi.org/10.1111/ggi.13077>;
224. Turnbull, Isaiah R; Ghosh, Sarbani; Fuchs, Anja; Hilliard, Julia; Davis, Christopher; Polytrauma Increases Susceptibility to PseudomonasPneumonia in Mature Mice; *Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical*

Approaches, Volume 45, Number 5; DOI:
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000538>

225. W.J.Metsemakers, R.Kuehl, T.F.Moriarty, R.G.Richards; Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts; *Injury* Volume 49, Issue 3, March 2018, Pages 511-522; <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.09.019>;

226. Alvand A., Rezapoor M., Parvizi J. (2017) The Role of Biomarkers for the Diagnosis of Implant-Related Infections in Orthopaedics and Trauma. In: Drago L. (eds) *A Modern Approach to Biofilm-Related Orthopaedic Implant Infections*; DOIhttps://doi.org/10.1007/5584_2017_11;

227. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42:1749–1755.

228. Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol.* 2014;93:1083–1095.

229. Paul M, Mughtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4851–4863.

230. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1742–1748.

231. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:1555-64. [10.1001/jama.2016.14655](https://doi.org/10.1001/jama.2016.14655)

232. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e1–50.

233. Bai AD, Showler A, Burry L, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in Staphylococcus aureus Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1451–1461.

234. Guo Y, Gao W, Yang H, et al. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung*. 2016;45:454–459.
235. Blot S, Koulenti D, Akova M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014;18:R99.
236. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013;19:365–380.
237. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, et al. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:665–673.
238. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4241–4249.
239. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence*. 2014;5:80–97.
240. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, et al. Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis*. 2014;59:905–907.
241. Yost RJ, Cappelletty DM; RECEIPT Study group. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy*. 2011;31:767–775.
242. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56:272–282.
243. Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care*. 2014;29:1089–1095.
244. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, et al; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are

- critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:498–509.
245. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014;58:1072–1083.
246. Delannoy PY, Boussekey N, Devos P, et al. Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:2293–2299.
247. Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, et al; Edusepsis Study Group. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care.* 2012;16:R223.
248. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307:2390–2399.
249. Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:1675–1685.
250. Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, et al. Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3748–3753.
251. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:654–663.
252. Hu Y, Li L, Li W, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:492–496.
253. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, et al. β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41:301–310.

254. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59:147–159.
255. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56–e93.
256. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al; AZUREA Network Investigators. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med*. 2014;40:1399–1408.
257. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, et al. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2014;15:417–424.
258. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;1–9.
259. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1996–2005.
260. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection– 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:2183–2191.
261. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–1486.
262. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al; Document Reviewers. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-

Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075–3128.

263. Aguado JM, Vazquez L, Fernandez-Ruiz M, et al; PCRAGA Study Group; Spanish Stem Cell Transplantation Group; Study Group of Medical Mycology of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2015;60:405–414.

264. Prkno A, Wacker C, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17:R291.

265. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015;1996v–xxv, 1–236.

266. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426–435.

267. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2013;8:530–540.

268. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819–827.

269. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:960–967.

Thesis of Phd Scientific Study

Polytrauma is a condition with a high potential for causing morbidity, disability and mortality. Trauma is the leading cause for death for people aged between 1-44 years and it is exceeded only by cancer and atherosclerotic disease in all age groups. Major trauma might be caused by penetrating and blunt injuries, like: Road-Traffic accidents, gunshot wounds, falls, stabbing wounds etc.

In the USA more than 180,000 people die from injury each year, that is around 1 person every 3 minutes. 2.5 million People were hospitalized in 2014 in USA due to injuries. Violence and injury has an alarming effect on the economic burden on the country. The total burden for this in the United States was \$671 billion in 2013. Due to improvements in the engines of motor vehicles and improvement in the quality of highways the incidence of high velocity injuries in accidents is increasing throughout the world. After the age of 65 trauma is likely to be even more fatal due to high prevalence of co-morbidities. The same traumatic injury may cause different complications and manifestations.

The increasing resistance to antibiotics is making the prevention of acute infection, its early diagnosis and managing its complications even more challenging. The increasing prevalence of chronic non communicable diseases like immunodeficiency, a chronic disease of liver and biliary tract, cardiovascular diseases, urological diseases, diabetes mellitus all compromise the immune status of the patient.

In case of polytrauma, around 20% of death occurs in the late period, mainly due to sepsis and multiple organ failure. It should be taken into account that the patients who survive, end up having a certain level of permanent morbidity along with reduced quality of life which indirectly affect their family members and the society at large.

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Septic shock is a type of sepsis with circulatory and cellular-metabolic dysfunction associated with a higher risk of mortality. Sepsis and septic shock are major healthcare problems, affecting millions of people around the world each year [44]. Sepsis and septic shock are medical emergencies. The early identification and appropriate management in the initial hours after sepsis develops improves the final outcome of the patients

Before the advent of antibiotics, polytrauma induced sepsis and septic shock were considered to be complication with almost 100% mortality [45]. Although, now it can be managed, but infection continues to be a

common complication after traumatic injury and is associated with an increase in the duration of hospital stays.

The aim of our research was to improve the methods of investigations for polytrauma induced sepsis and septic shock patients, in order to improve early evaluation and management of these serious complications.

We also tried to reveal additional values of modern markers in case of polytrauma induced sepsis / septic shock. Obtaining advanced information between the dynamic correlations of modern markers and routine tests will increase their diagnostic values.

The aim of our research was to improve the methods of investigations for patients with polytrauma induced sepsis and septic shock. This was needed to improve early identification and management of these serious complications.

We also tried to reveal additional values of modern markers in case of polytrauma complicated with sepsis / septic shock. Obtaining the advanced information regarding the modern markers will help us study their correlation with routine tests will ultimately increase their diagnostic values.

Study task was to monitor dynamic changes of acute inflammatory biomarkers: CRP, Prolactin and Lactate concentrations in the peripheral blood of polytrauma induced sepsis and septic shock patients. We also wanted to make dynamic correlation of concentrations between these biomarkers and other peripheral blood indicators - documented to reveal the major changes: Leukocytes, Erythrocytes, Hemoglobin, Hematocrit, Fractional Oxyhemoglobin, Fractional Deoxyhemoglobin, Fractional Carboxyhemoglobin, Lymphocytes, Monocytes, Glucose, Natrium, Kalium, Chlorine, Calcium, PH, PCO₂, PO₂, and Fibrinogen.

Based on this task, our aim was to make early identification, management and prognosis of Polytrauma induced sepsis / septic shock, with the lower costs.

We have studied retrospectively the medical histories of primarily hospitalized with the diagnosis of polytrauma from 2009 to 2017. Inclusion criteria for the study group patients were: primary hospitalization, the age of the patient up to 18 years, septic complication induced by polytrauma, hospital stay at least for 45 days, the dynamically registered peripheral blood tests and patient leaving the hospital without lethal outcome. If the patient did not meet these criteria, they were excluded.

98 medical histories were obtained with a polytrauma induced septic complication. The patients had various complications, but 32 patients

(31.36%) were diagnosed with sepsis or septic shock. From these patients, only 21 patients met all inclusion criteria and were involved in the study. The data was collected for the first 45 days from the hospitalization.

The data was analyzed using the SPSS software, version 20.0. The measurement data was calculated as mean +/- standard deviation; the comparisons between the groups were made by the T-test. The Pearson correlation analysis was used for detection of the prognostic correlations. The results were analyzed and statistical charts were shown by the changes of biomarkers at different points of time.

The study revealed that, in case of polytrauma induced sepsis and septic shock the inflammatory indicators have slow dynamic changes unlike to the other types of sepsis. Due to massive necrosis of soft tissues and consequent auto-toxic effects, even in case of successful treatment inflammatory marker concentrations remain persistently at the higher levels. Thus, in case of Polytrauma induced sepsis / septic shock, the role of inflammatory biomarkers is less significant.

Dynamic correlations were found between modern biomarkers of acute inflammation (Procalcitonin, CRP and Lactate concentrations) and routine blood tests (blood flow to blood gases and blood coagulogram) This increases the diagnostic capabilities. When expansive / modern tests are not available, the routine blood tests can have significantly more informative values.

The study also revealed the dynamic correlation between fibrinogen concentrations and soft tissue oxygenation quality indicators (SO₂, PCO₂, FHHB) in case of polytrauma induced sepsis and septic shock patients. Thus Fibrinogen concentration in peripheral blood may be used as additional indicator for the assessment of soft tissue oxygenation quality. Also as Fibrinogen correlates with CRP, WBC and Neutrophils, it can also be used as a valuable indicator for polytrauma induced Sepsis and Septic shock early evaluation and management.

We also revealed that in case of successfully treated polytrauma induced sepsis / septic shock patients, most of inflammatory indicators remain higher than normal, even on the 45th day. So their levels are not supposed to be indicator's for poor prognosis or for the need of continuing their hospital stay.