



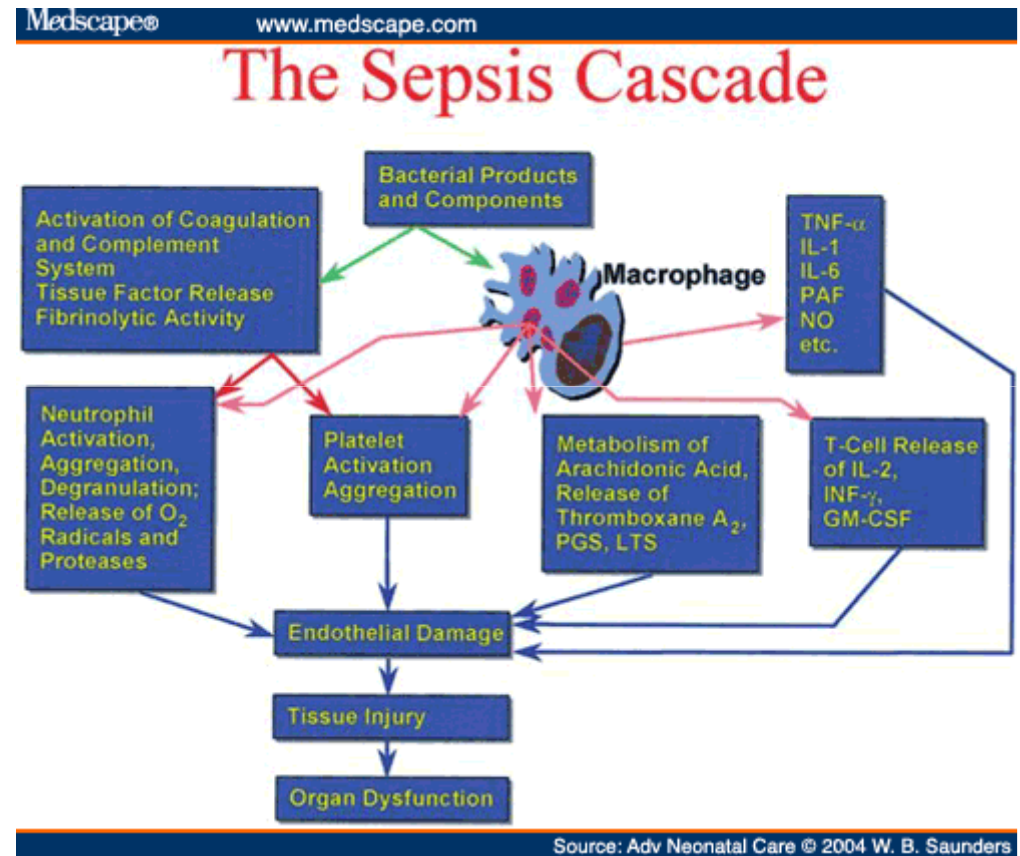
Powikłania narządowe w sepsie noworodków

Iwona Maruniak-Chudek

Klinika Intensywnej Terapii i Patologii
Noworodka GCZD SUM Katowice

Sepsa – odpowiedź organizmu na zakażenie

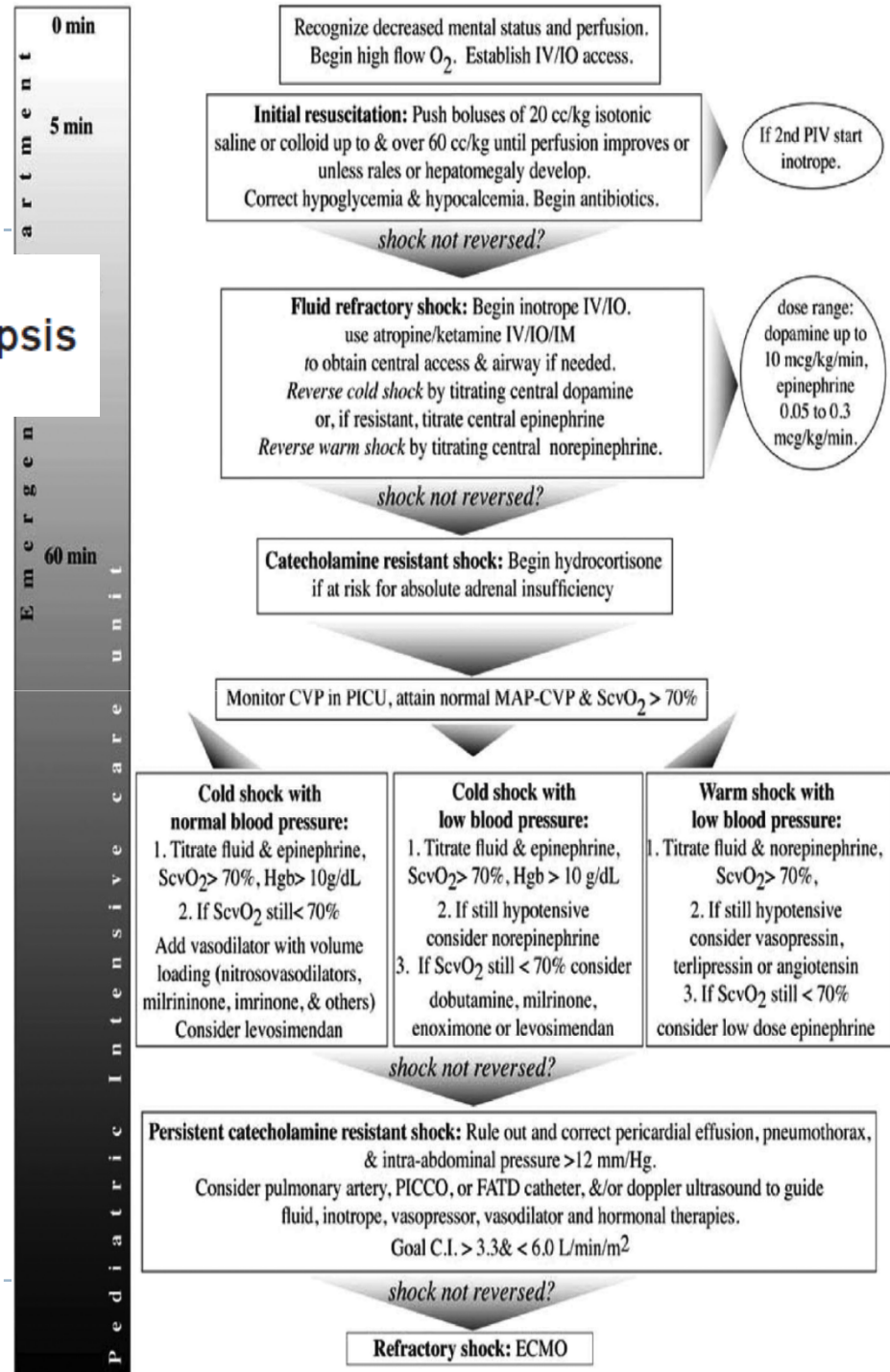
- ▶ Odpowiedź immunologiczna (stymulacja monocytu)
- ▶ Aktywacja hemostazy
- ▶ Aktywacja (Uszkodzenie) śródbłonna
- ▶ Element nierozpoznany: czynnik genetyczny
- ▶ W efekcie:
 - ▶ Obraz uszkodzenia wielu narządów, dysfunkcja układów
 - ▶ Stopniowe zdrowienie lub pogorszenie funkcji organizmu
- ▶ Efekt końcowy:
 - ▶ Zdrowy
 - ▶ Uszkodzony
 - ▶ Zgon



Sepsa - działania terapeutyczne

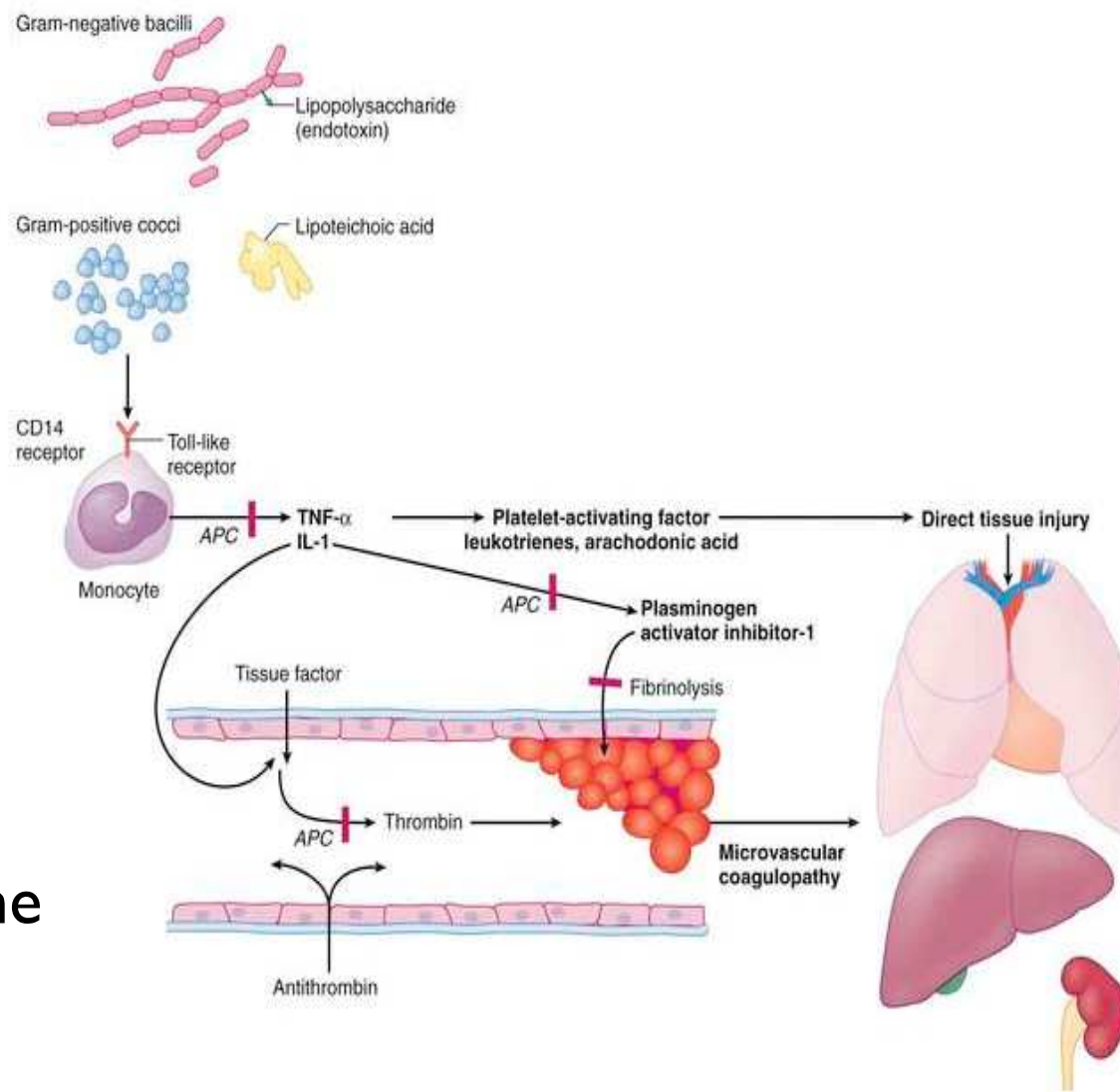
Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

Figure 2. **Algorithm for time sensitive, goal-directed stepwise management of hemodynamic support in infants and children.** [Reproduced from Brierley J, Carcillo J, Choong K, et al: *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med* 2009; 37:666–688]

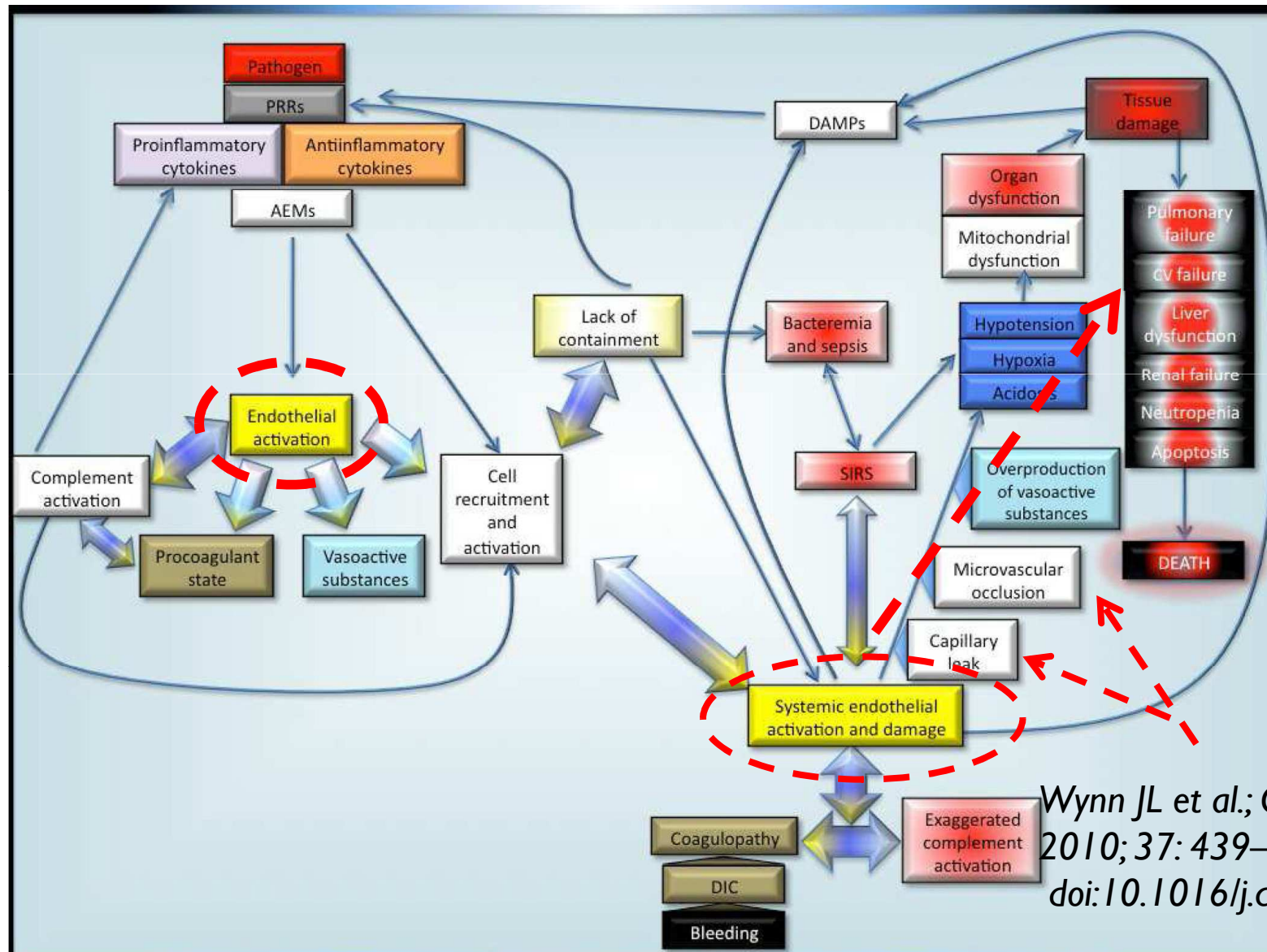


Sepsa-ciężka sepsa-MODS-MOF

- ▶ Mózg
- ▶ Serce – naczynia
- ▶ Wątroba
- ▶ Nerki
- ▶ Szpik
- ▶ Jelita
- ▶ Płuca
- ▶ Skóra
- ▶ Śródbłonek
- ▶ Narządy endokrynne



Sepsa-ciężka sepsa-MODS-MOF

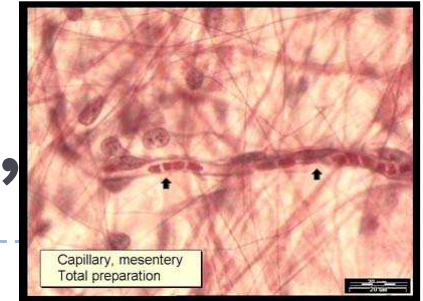


Wynn JL et al.; Clin Perinatol.

2010; 37: 439-479

doi:10.1016/j.cb.2010.04.002

„co nas martwi, co nas przeraża...”



- ▶ „Znakiem rozpoznawczym sepsy są zmiany w funkcjonowaniu mikrokrążenia,... w szczególności rozległe uszkodzenie śródbłonna i apoptoza komórek...” [Xing K et al., *Critical Care* 2012]
 - ▶ „Nie ma uszkodzenia narządów, jeśli unaczynienie pracuje sprawnie” [Paulus P et al., *Biomarkers* 2011]
 - ▶ Mikrokrążenie jest kluczowym narządem w patofizjologii sepsy i wstrząsu septycznego [Vincent JL et al.; *Crit Care* 2005;9(Suppl 4):S9-12; Ince C.; *Crit Care* 200; 9(Suppl 4):S13-19]
 - ▶ „...Jeśli sepsa jest chorobą mikrokrążenia, to resuscytacja tego narządu jest tak samo ważna jak podaż antybiotyków” [Spronk PE et al.; *Crit Care* 2004; 8:462-468]
-



„którá drogą do celu...”

▶ Pytania:

- ▶ Kiedy sepsa staje się ciężką sepsą, i czy tak się stanie?
- ▶ Który narząd ucierpi, i czy ucierpi, i jak temu zapobiec?
- ▶ Jak leczyć?
- ▶ Czy pacjent przeżyje?

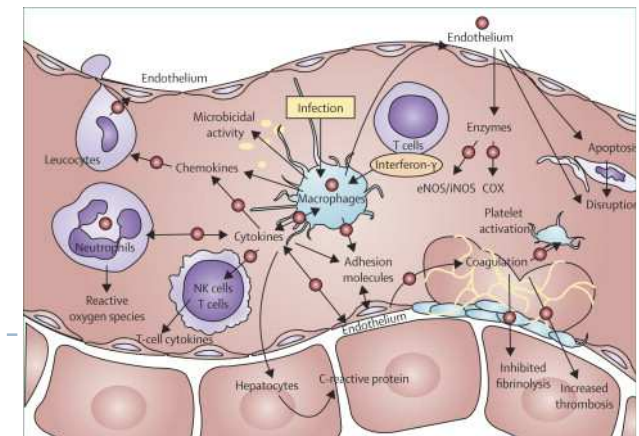
▶ Cel:

- ▶ Rozpoznać, kiedy SIRS jest septyczny
- ▶ ...i jak rozwija się odpowiedź organizmu na patogen

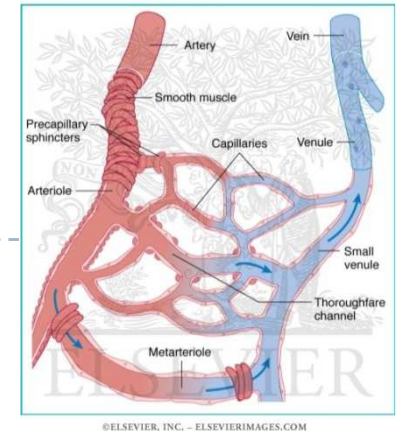
▶ Obiekty obserwacji:

- ▶ Naczynie włosowate
- ▶ Śródbłonek

- ▶ Mierzalne markery obecne we krwi



Mikrokrążenie

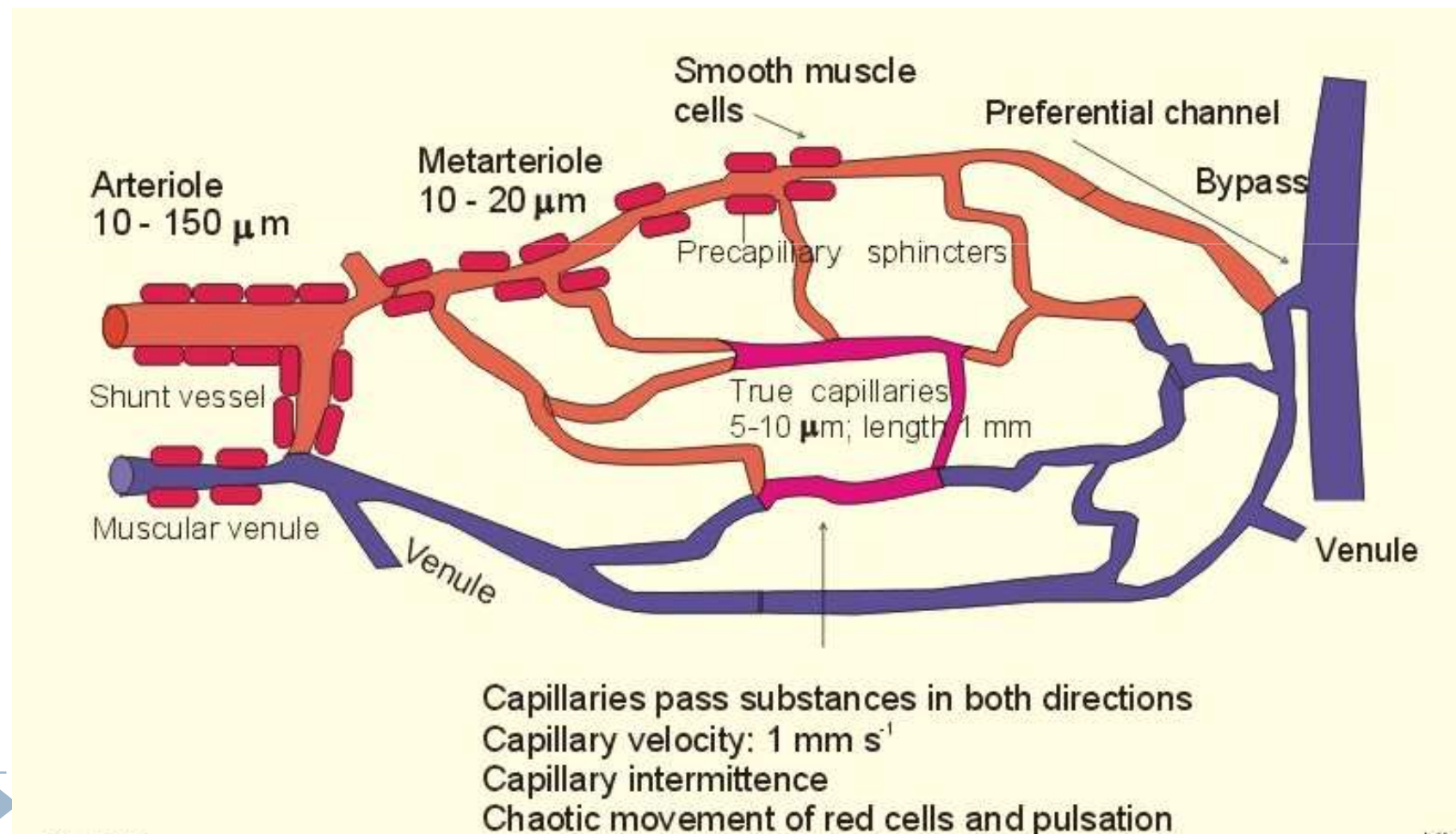


- ▶ Naczynia włosowate i wszystko, co w nich się znajduje...
 - ▶ Dostawa tlenu, dowóz czynników odżywczych, usuwanie produktów przemiany materii, sygnalizowanie komórkowe, odpowiedź na czynnik infekcyjny (czynniki morfotyczne krwi, śródbłonek, cząsteczki „przeźnikowe”)
 - ▶ Śródbłonek – główny koordynator perfuzji mikrokrążenia
-

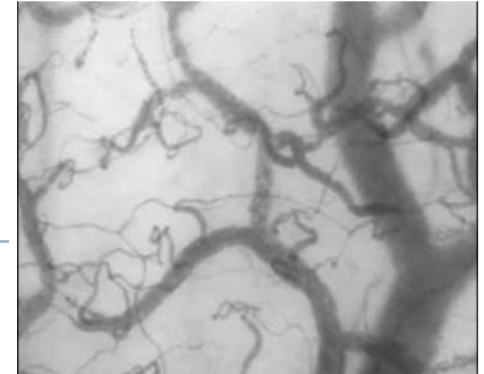


Mikrokrążenie

- ▶ Zwieracze prekapilarne – główni realizatorzy perfuzji mikrokrążenia



Mikrokrążenie



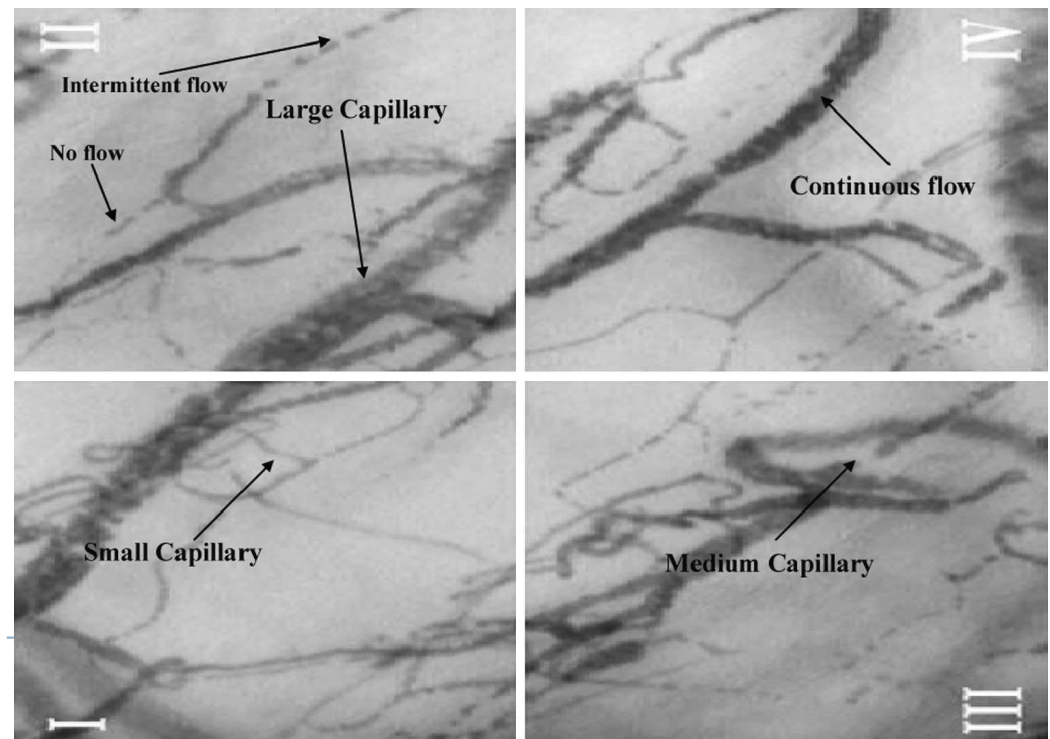
- ▶ Obrazowanie w sepsie wykazało występowanie nieprawidłowości
 - ▶ OPS – orthogonal polarization spectral imaging
 - ▶ SDF - side stream dark field imaging
- ▶ W sepsie:
 - ▶ Czynnościowa gęstość naczyń i proporcja kapilar perfundowanych były znacząco mniejsze
 - ▶ Zaburzenia mikrokrążenia były bardziej nasilone w grupie ze złym rokowaniem
 - ▶ Brak poprawy w grupie pacjentów, którzy zmarli



Mikrokrążenie

- ▶ Obraz zmian regionalnych a nie globalnych
- ▶ Lokalnie: heterogenność zmian, obszary braku przepływu obok obszarów z przepływem hyperdynamicznym (pomimo normotensji)

- ▶ Porównanie zmian w mikrokrążeniu przy hipotensji wywołanej krwawieniem i sepsą wskazuje na bardziej nasiloną patologię w przypadku wstrząsu endotoksycznego



Mikrokrążenie

- ▶ Nierównomierna dystrybucja tlenu do tkanek (dysoxia w słabych zespołach mikrokrążenia) → zmniejszenie przeżywalności komórek → niewydolność narządowa → śmierć organizmu
- ▶ Niespecyficzne markery perfuzji regionalnej: diureza godzinowa, ciepłota ciała, kolor skóry, stężenie mleczanów
- ▶ Globalne parametry perfuzji: DO_2 , VO_2 , CO, BP i OCŻ
- ▶ Parametry globalne mogą nie odzwierciedlać zmian regionalnych, i zbliżających się negatywnych zdarzeń...
- ▶ Brak powszechnej dostępności do oceny mikrokrążenia regionalnego



Mikrokrążenie

- ▶ Terapia oparta na globalnych parametrach:
 - ▶ Poprawa DO₂ bez poprawy wyników leczenia
 - ▶ Tlen nie dociera do tkanek
 - ▶ Komórki i mitochondria nie zużywają go...
 - ▶ Dysfunkcja mitochondriów, **MMDS**
 - ▶ Przepływ krwi przez mikrokrążenie jest główną determinantą zaburzeń metabolicznych
 - ▶ **Zaburzenia mikrokrążenia i prawdopodobnie pracy mitochondriów stanowią patofizjologiczną podstawę ciężkiej sepsy nie odpowiadającej na leczenie (odcięcie dostaw tlenu, składników odżywczych i leków)**
-

Mikrokrążenie

- ▶ **Monitorowanie**

- ▶ Parametry globalne (BP) i regionalne (ocena włóściczek)
- ▶ Zamknięcie naczyń, przecieki, obszary bez przepływu

- ▶ **Metody monitorowania:**

- ▶ SvO₂ – niskie, wskazuje na ryzyko metabolizmu beztlenowego
- ▶ Δ PCO₂ (a-v)
- ▶ Regionalna oksigenacja (StO₂)



NIRS

- ▶ Ocena utlenowania tkanek (NIRS), też w połączeniu z VOT (vaso-occlusive test), analiza StO₂ recovery slope
 - ▶ Wykazano, że pomiary NIRS są nieprawidłowe u pacjentów z sepsą, a NIRS recovery slope koreluje z wystąpieniem MODS i zgonem [Shapiro NI et al.; Crit Care 2011;15:R223]
 - ▶ Założenie, że nieprawidłowa NIRS recovery slope odzwierciedla dysfunkcję komórek śródbłonka [Creteur J; Curr Opin Crit Care 2008;14:361-366]
 - ▶ Założenie, że sepsa związana jest ze wzrostem stężenia krążących rozpuszczalnych markerów śródbłonkowych, korelujących z ciężkością schorzenia, punktacją SOFA i śmiertelnością [Shapiro NI et al., Crit Care 2010; 14:R182]
 - ▶ Korelacja pomiędzy wartościami NIRS a biomarkerami dysfunkcji śródbłonka [Skibsted S et al.; Intern Emerg Med. 2013;doi 10.1007/s11739-013-0973-3]
 - ▶ sICAM-1, VCAM-1, PAI-1, IL6, sFlt-1
 - ▶ NIRS + VOT
 - ▶ Pomiary NIRS nie pomagają w identyfikacji pacjentów z aktywacją/dysfunkcją endotelium
 - ▶ Słaba korelacja krzywej poprawy StO₂ z PAI-1 i sFlt-1 nie upoważnia do włączenia tej metody do panelu metod diagnostycznych
 - ▶ **Potrzeba innych narzędzi przyłożkowej oceny dysfunkcji śródbłonka w sepsie**
-



Mikrokrążenie

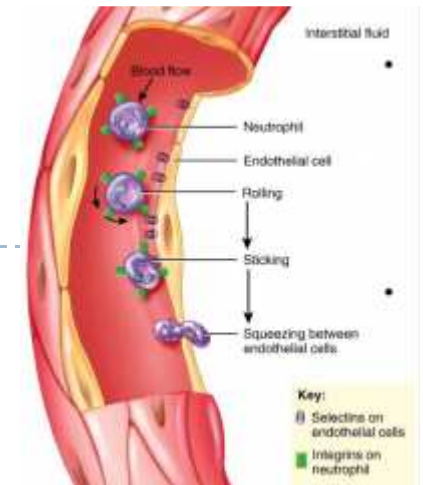
❖ Leczenie

- ❖ Ostrożność przy lekach presyjnych
- ❖ Wazodilatacja: ?
- ❖ Pentoksyfilina (korzystny wpływ na krwinki, działanie hamujące na iNOS – poprawa w dystrybucji mikrokrążenia)



Endotelium

- ▶ Endotelium – największy narząd organizmu
 - ▶ 1.5 kg, 4000-7000m²
- ▶ Heterogenność (miejsce i funkcja):
 - ▶ budowa i odpowiedź na bodźce (ekspresja)
- ▶ Rola:
 - ▶ hemostaza i fibrynoliza
 - ▶ regulacja napięcia naczynioruchowego (wpływ prozapalnych cytokin na aktywację iNOS)
 - ▶ udział we wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej
 - ▶ Interakcja z leukocytami regulowana przez cząsteczki adhezyjne
- ▶ Ocena ekspresji (nieaktywne, aktywne, dysfunkcyjne) - brak możliwości? [Lee WL et al., *Curr Opinion in Hematology* 2011]



Endotelium w sepsie

- ▶ Normalna odpowiedź adaptacyjna:

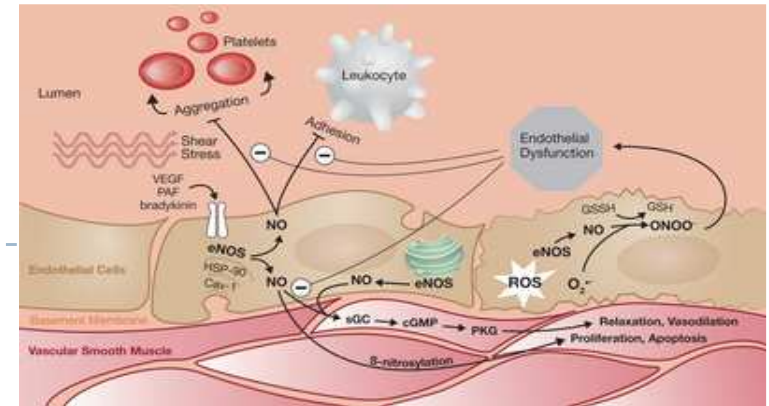
- ▶ Rekrutacja leukocytów
- ▶ Uwalnianie mediatorów zapalnych i czynników naczynioruchowych
- ▶ Promowanie miejscowe krzepnięcia

VS

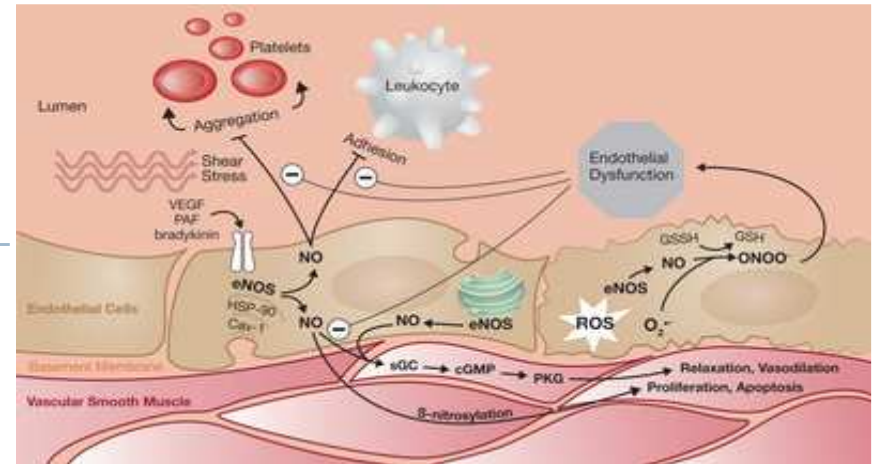
- ▶ Dysfunkcja śródbłonna

- ▶ Uogólnienie
- ▶ Nasilenie
 - ▶ Przepuszczalności naczyń
 - ▶ Adhezji leukocytów
 - ▶ Krzepliwości
- ▶ Zaburzenie regulacji wazomotorycznej

- ▶ Broń obosieczna [Ait-Oufella H et al., *Int Care Med.* 2010]

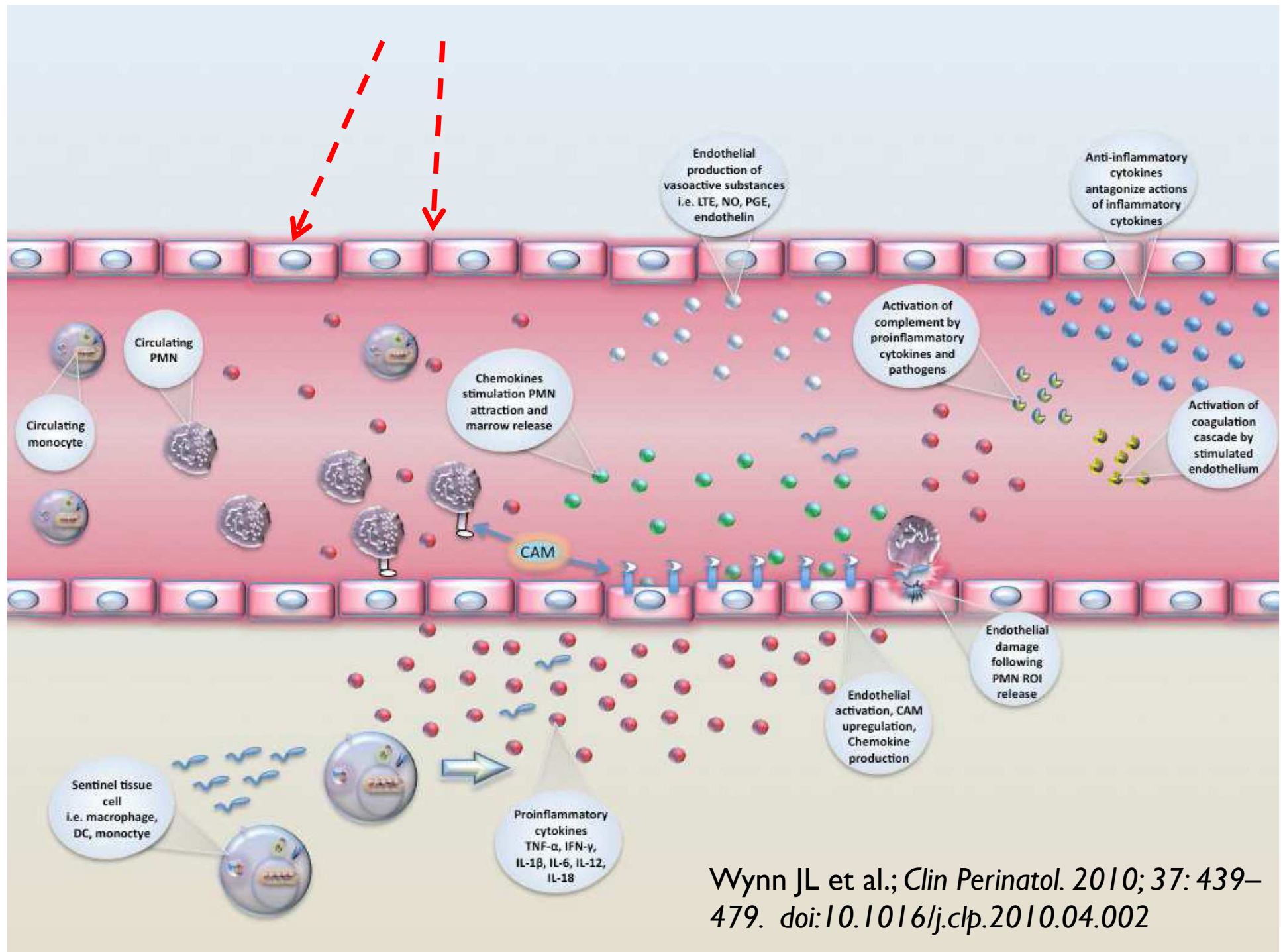


Endotelium w sepsie



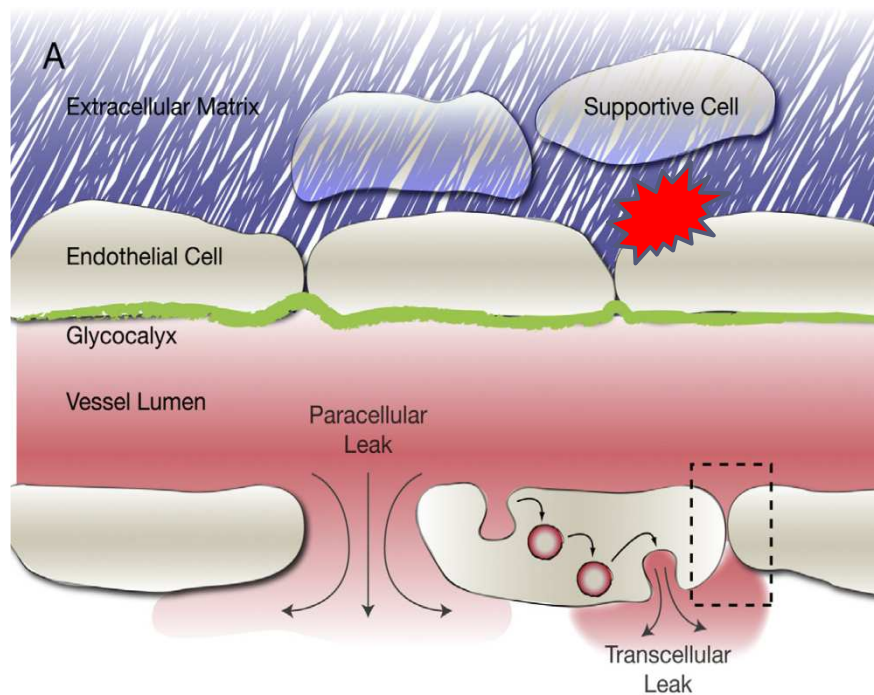
- ▶ Aktywacja endotelium jest wczesną cechą uogólnionego zakażenia [Shapiro NI et al., Crit Care 2010]
- ▶ Dysfunkcja bariery śródbłonkowej (aktywacja NF-κB) jest krytyczną determinantą zachorowalności i śmiertelności w sepsie [Ye X et al., J Exp Med 2008]
- ▶ „...Może powinniśmy mierzyć stopień uszkodzenia komórek śródbłonka, który decyduje o uszkodzeniu wszystkich innych narządów?”





Oderwanie

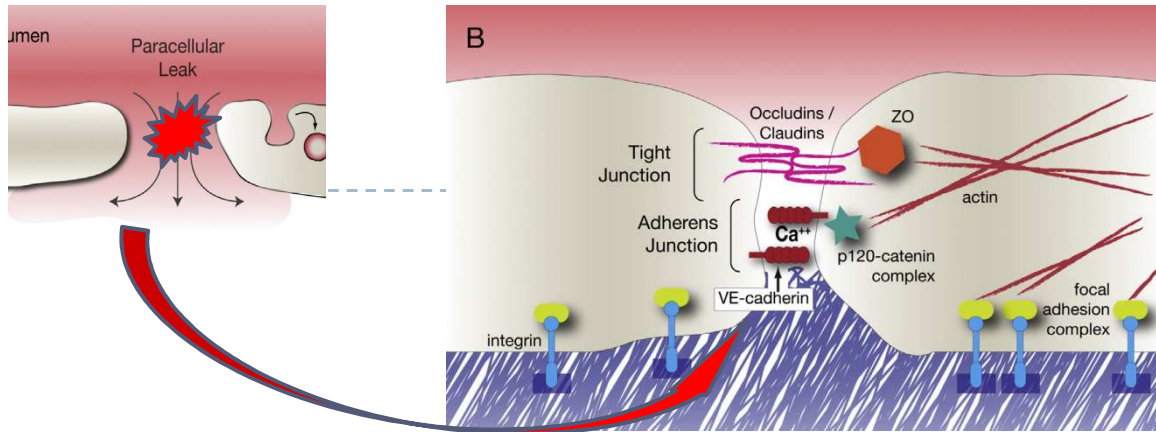
- Oderwanie od błony podstawnej i obrzęk pod śródbłonkiem
- Uszkodzenie komórek, apoptoza (mediatory zapalne i hipoksja)
 - Kilka min do kilku godzin
 - Wzrost liczby krążących komórek koresponduje z nasileniem sepsy [Mutunga et al. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001]



❖ Wzrost liczby krążących epitalialnych komórek progenitorowych,

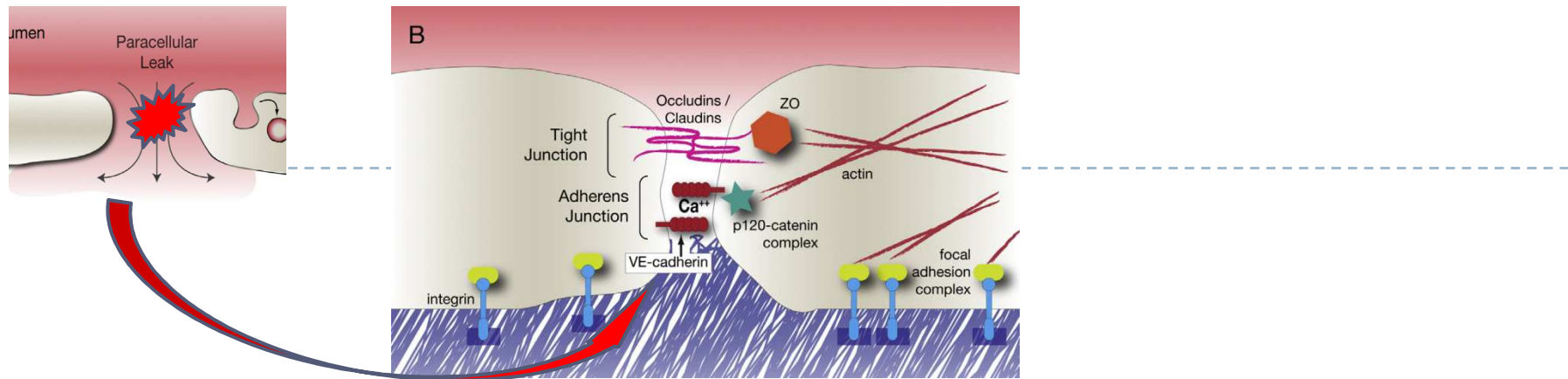
❖ Rozważane jako lek

❖ Podanie mezenchymalnych komórek pnia hamowało zmiany narządowe (uszkodzenie) i odpowiedź prozapalną [Gupta N et al., *J Immunol* 2007]



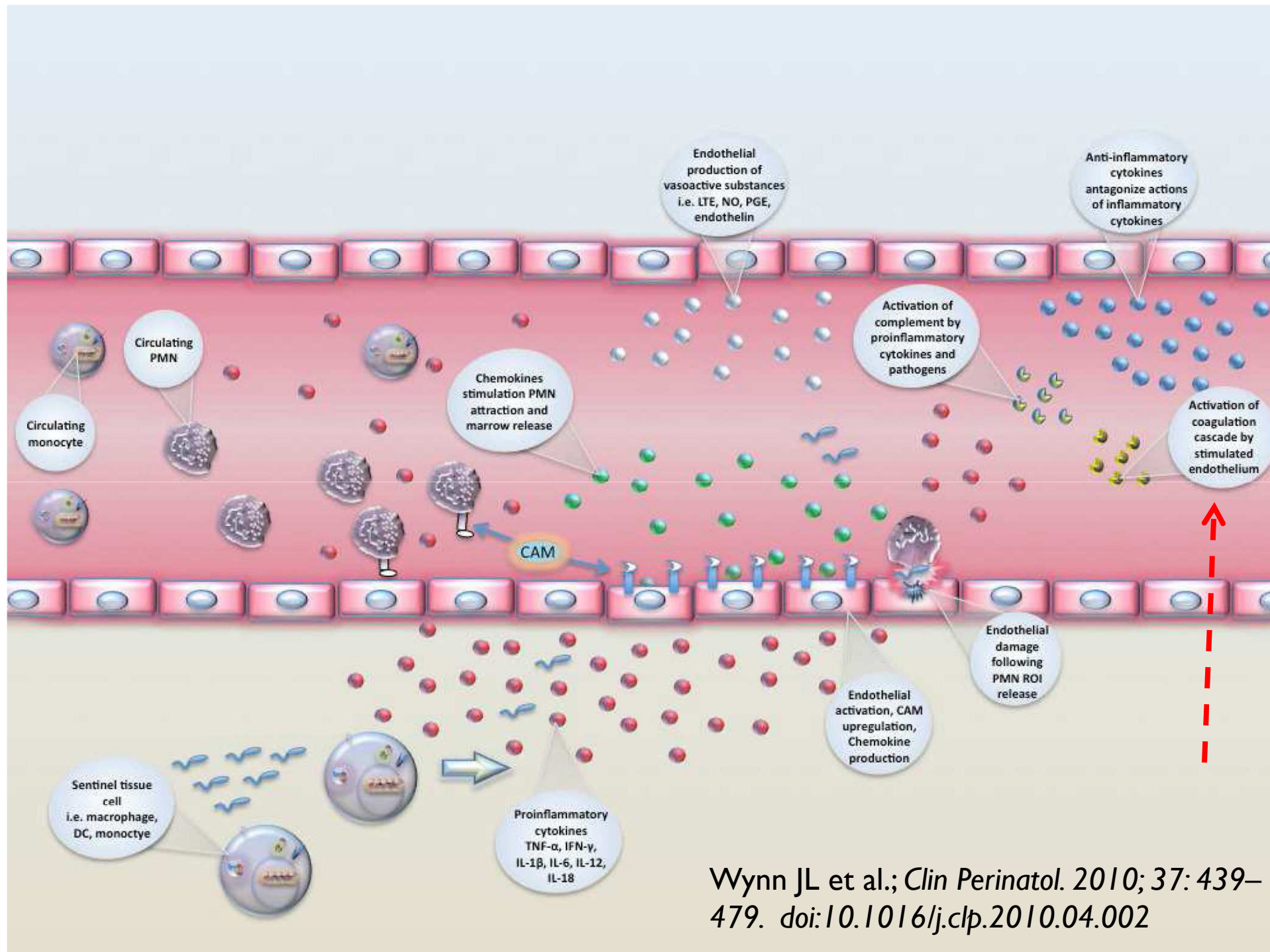
Przeciek do tkanek - Uszkodzenie bariery endotelialnej

- ▶ Przechodzenie mediatorów zapalnych, komórek i osocza do przestrzeni międzykomórkowej → obrzęki
 - ▶ Ok. 6 godzin od urazu [*Heckel K et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004*]
 - ▶ Utrata spójności łączy międzykomórkowych (cadheryna naczyniowo-śródłonkowa, cząsteczka adherens junctions)
 - Blokada przez angiopetynę I, aktywacja przez m.in. VEGF i trombinę
 - ▶ Uszkodzenie glikokaliksu (utrata ładunku ujemnego, np. LPS) – zwiększenie przepuszczalności dla albumin i innych makrocząsteczek
 - ▶ Modelowanie cytoskeletonu
- ▶ Apoptoza i nekroza komórek



► **Badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały, że**

- ❖ Blokowanie NF-κB zmniejsza przepuszczalność naczyń i dysfunkcję śródbłónka [Ye 2008]
- ❖ Podaż białka Slit (Slit2N) stabilizuje VE-cadherynę w AJ
- ❖ **Stosowanie APC** –odbudowuje glikokaliks i hamuje przepuszczalność [Marechal 2008]
- ❖ **Dopexamina** – zmniejszenie odpowiedzi zapalnej i infiltracji tkanek leukocytami, ochrona narządów; bez wpływu na mikrokrążenie i hemodynamikę w makrokrążeniu [Bangash MN et al.; Critical Care 2013,17:R57]



Wynn JL et al.; *Clin Perinatol.* 2010; 37: 439–479. doi:10.1016/j.clp.2010.04.002

Krzepnięcie i fibrynoliza

▶ Hemostaza

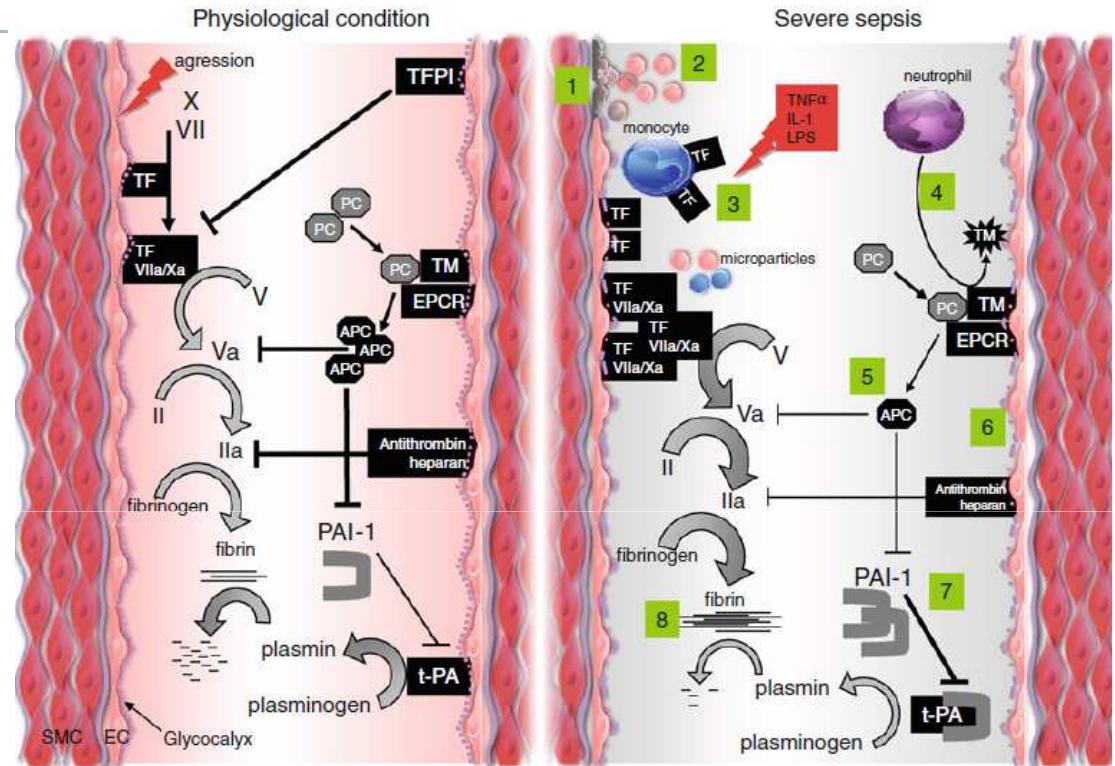
- ▶ Aktywacja – czynnik vWillebranda
- ▶ Hamowanie – NO

▶ Kaskada krzepnięcia

- ▶ Aktywacja-czynnik tkankowy
- ▶ Hamowanie-TFPI, EPCR, TM, siarczany heparanu

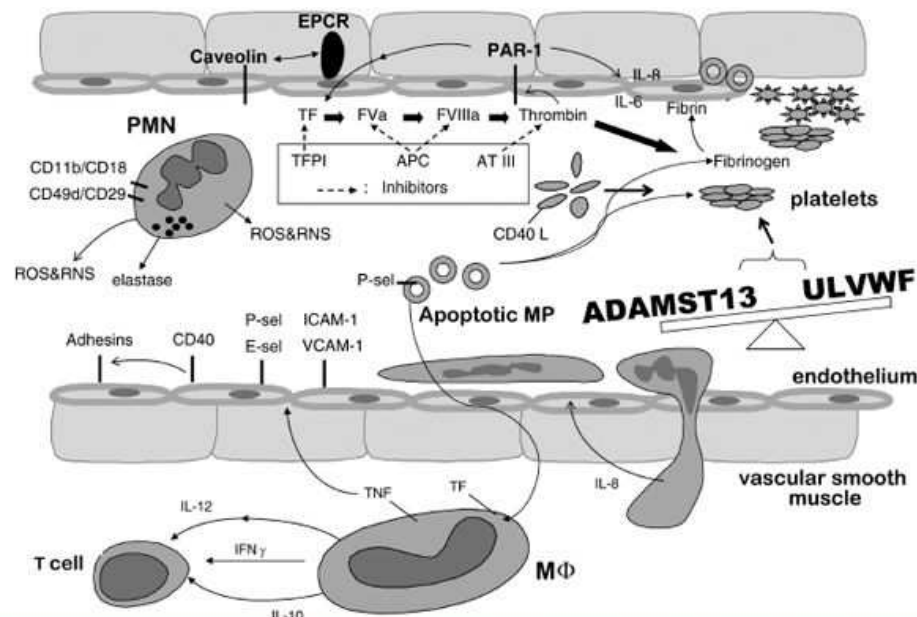
▶ Fibrynoliza

- ▶ Aktywacja-TPA, UPA
- ▶ Hamowanie - PAI



Hemostaza

- ▶ Multimery vWF – wysokie stężenia wskazują na uszkodzenie endotelium i korelują z krótkim czasem przeżycia
- ▶ Metaloproteinaza ADAMTS13 – rozkłada nadmiernie produkowane multimery vWF
- ▶ Zmniejszona synteza i zwiększona utylizacja [Furlan 2001, Mimuro 2008, Ono 2006]
- ▶ U pacjentów z obniżonym stężeniem ADAMTS13, częstość AKI wynosiła 41,2%



Medscape

Source: Crit Care Med © 2009 Lippincott Williams & Wilkins

- ❖ Uzupełnianie niedoboru metaloproteinazy nie poprawiało efektu końcowego [Bockmeyer CL et al., *Thromb Haemost* 2011, Chauhan AK et al., *Blood* 2008]
- ❖ Zarówno vWF, jak i ADAMTS13 – potencjalne markery ... w przyszłości

Hemostaza

▶ PDGF – BB

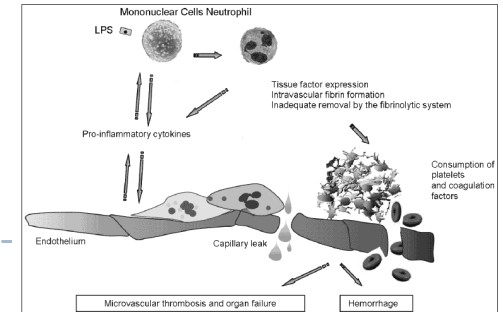
- ▶ Płytkowo pochodny czynnik wzrostu produkowany przez śródbłonek, tworzy homodimery
- ▶ Produkowany w sepsie w dużych ilościach
- ▶ Jego brak wiąże się z dysfunkcją śródbłonka i przeciekami, (złe rokowanie)
 - ▶ [Brueckmann M et al., Growth Factors 2007]

▶ PAI-I

- ▶ Produkowany przez śródbłonek, kontroluje fibrylizację i proteolizę pozakomórkową
- ▶ W zakażeniu stężenie wzrasta; im wyższe tym większe prawdopodobieństwo dysfunkcji naczyniowej

▶ uPA

- ▶ Aktywuje plazminogen i fibrylizację
 - ▶ W dużym stężeniu - niezależny marker dysfunkcji nerek i układu krzepnięcia; marker przeżycia we wstrząsie septycznym
-



Endotelium : Hemostaza : Leczenie

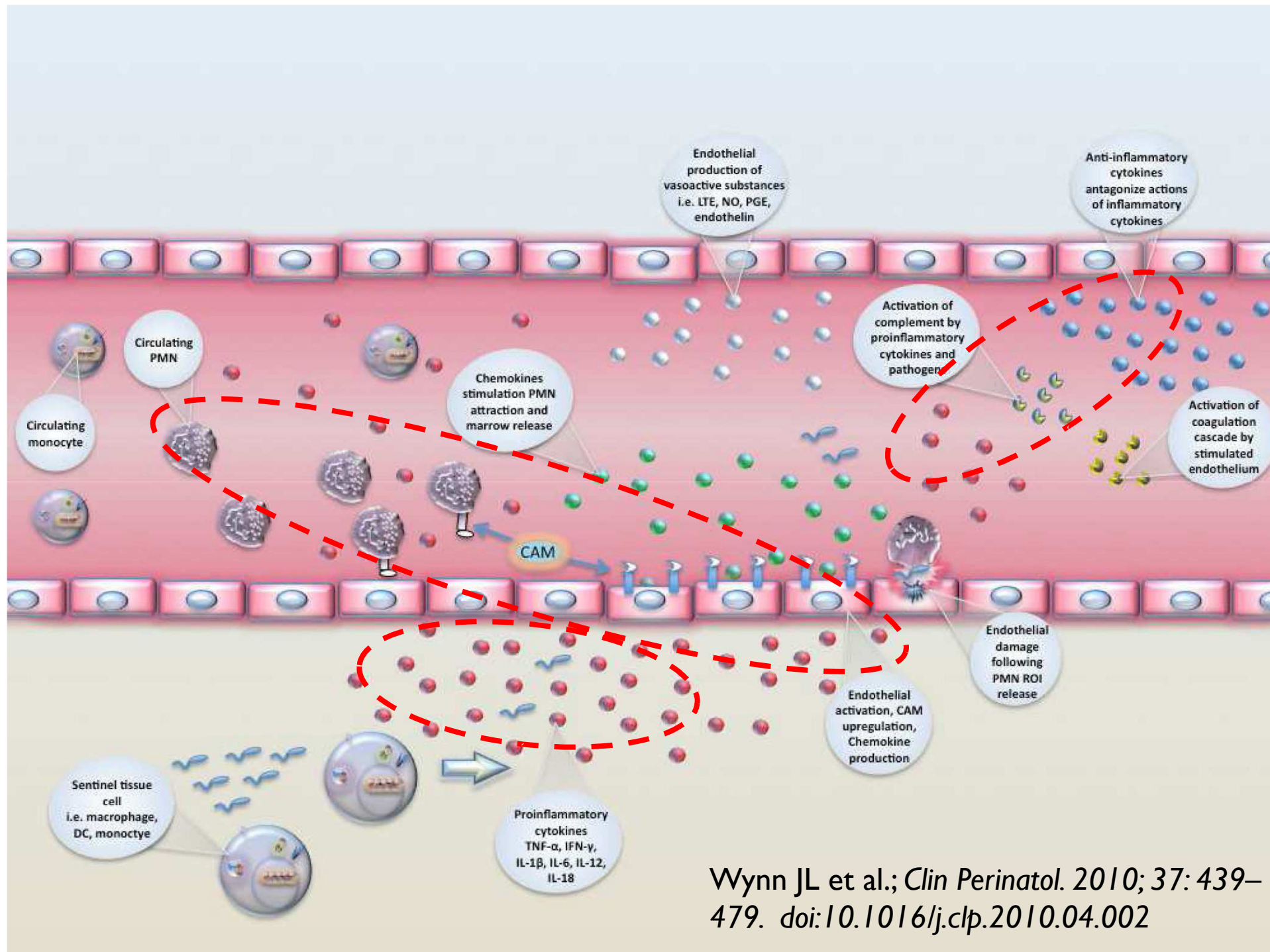
❖ APC

- ❖ aktywność p/krzepliwa (inaktywacja cz.Va i VIIIa, aktywacja fibrynolizy)
- ❖ właściwości przeciwzapalne (hamuje rolowanie i przyleganie leukocytów)
- ❖ poprawia mikrokrążenie (blokada iNOS)

❖ rhTM – ludzka rekombinowana trombomodulina

- ❖ Łączy się z trombiną, inaktywuje ją i generuje produkcję białka C
- ❖ Łagodniejszy przebieg DIC
- ❖ Zmniejszenie śmiertelności [*Kato T et al.;Thrombosis Journal 2013;3*
doi:10.1186/1477-9560-11-3]



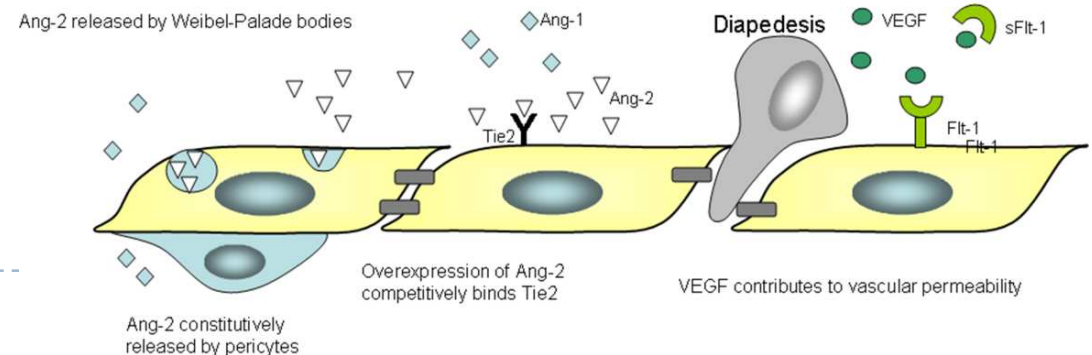
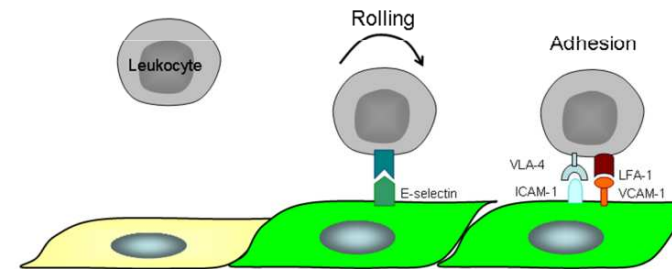


Wynn JL et al.; *Clin Perinatol.* 2010; 37: 439–479. doi:10.1016/j.clp.2010.04.002

Rekrutacja leukocytów

Uwalnianie mediatorów zapalnych

- ▶ Adhezja:
 - ▶ ICAM, VCAM, E-selektyny, Endocan
- ▶ Stymulacja
 - ▶ CD80/86, LFA-3
- ▶ Chemokiny
 - ▶ MIP-1, MCP-1
- ▶ Cytokiny
 - ▶ IL-1, IL-6, IL-8, TNF α
- ▶ Mikrocząsteczki
- ▶ Rodniki tlenowe



Cząsteczki adhezyjne

- ▶ Wzrost ekspresji w sepsie
 - ▶ Zwiększenie rekrutacji leukocytów
 - ▶ Nasilenie krzepnięcia
 - ▶ Związek pomiędzy stężeniem ICAM w osoczu a nasileniem sepsy → uszkodzenie narządów, zgon
 - ▶ sICAM : stężenie wzrasta u noworodków z sepsą, jest wyższe w przypadku dodatniego posiewu krwi, koreluje z ciężkością choroby [*Figueras-Aloy et al., Am J Perinatol 2007*]
 - ❖ Zwierzęta: genetycznie i farmakologicznie zablokowanie ICAM-1 chroni przed wstrząsem [*Sessler CN et al. Am J Resp Crit Care Med. 1995; Xu H et al., J Exp Med. 1994*]
-

Endocan

- ▶ (endothelial cell-specific molecule-1), proteoglikan produkowany przez śródbłonek, w odpowiedzi na $\text{TNF}\alpha$ i $\text{IL-1}\beta$ beta
 - ▶ Wskazuje na uszkodzenie śródbłonka
 - ❖ Koreluje z ciężkością choroby [Scherpereel et al., 2006], (zróznicowanie pomiędzy sepsą, ciężką sepsą i wstrząsem septycznym)
 - ❖ Ma wysoką wartość prognostyczną w określaniu 10 i 28-dniowej przeżywalności;
 - Rozróżnienie SIRS od sepsy ze swoistością 100%
 - ❖ Jest potencjalnie świetnym wskaźnikiem wybiórczego wykrycia dysfunkcji śródbłonka i uszkodzenia narządów we wczesnym okresie sepsy.
-



Endotelialne czynniki wzrostu

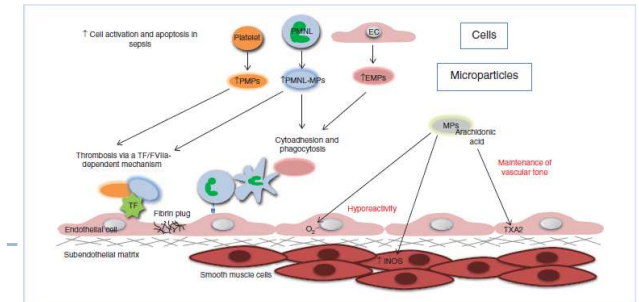
- ▶ Angiopoetyny (Ang-1 i Ang-2)
 - ▶ Aktywne biologicznie, o przeciwnym działaniu:
 - ▶ Ang-1 wpływa na przeżycie komórki i wzmacnia integralność śródbłonna
 - ▶ Ang-2 zwiększa dysfunkcję endotelium i adhezję leukocytów; im więcej Ang-2, tym gorsze prognozy w sepsie (też: Ang-2/Ang1) [Siner JM et al. Shock 2009, Kranidioti H et al. Immunol Lett 2009, Ricciuto DR et al. Crit Care Med. 2011]

- ❖ Ang-2 jest markerem pozwalającym na rozróżnienie sepsy od ciężkiej sepsy [Orfanos et al., 2007]
 - ❖ Stężenie wzrasta ze stopniem ciężkości choroby (APACHE i SOFA)
 - ❖ „Może być stosowana do identyfikacji pacjentów o negatywnym rokowaniu” [Mankhambo et al.; 2010]
 - ❖ Koreluje ze stopniem uszkodzenia narządów [Ricciuto et al.; 2011]

- ▶ Ale: Żadna praca nie wskazała, jaki jest punkt odcięcia dla odróżnienia sepsy od nie-sepsy (niespójność doniesień)



Mikrocząsteczki



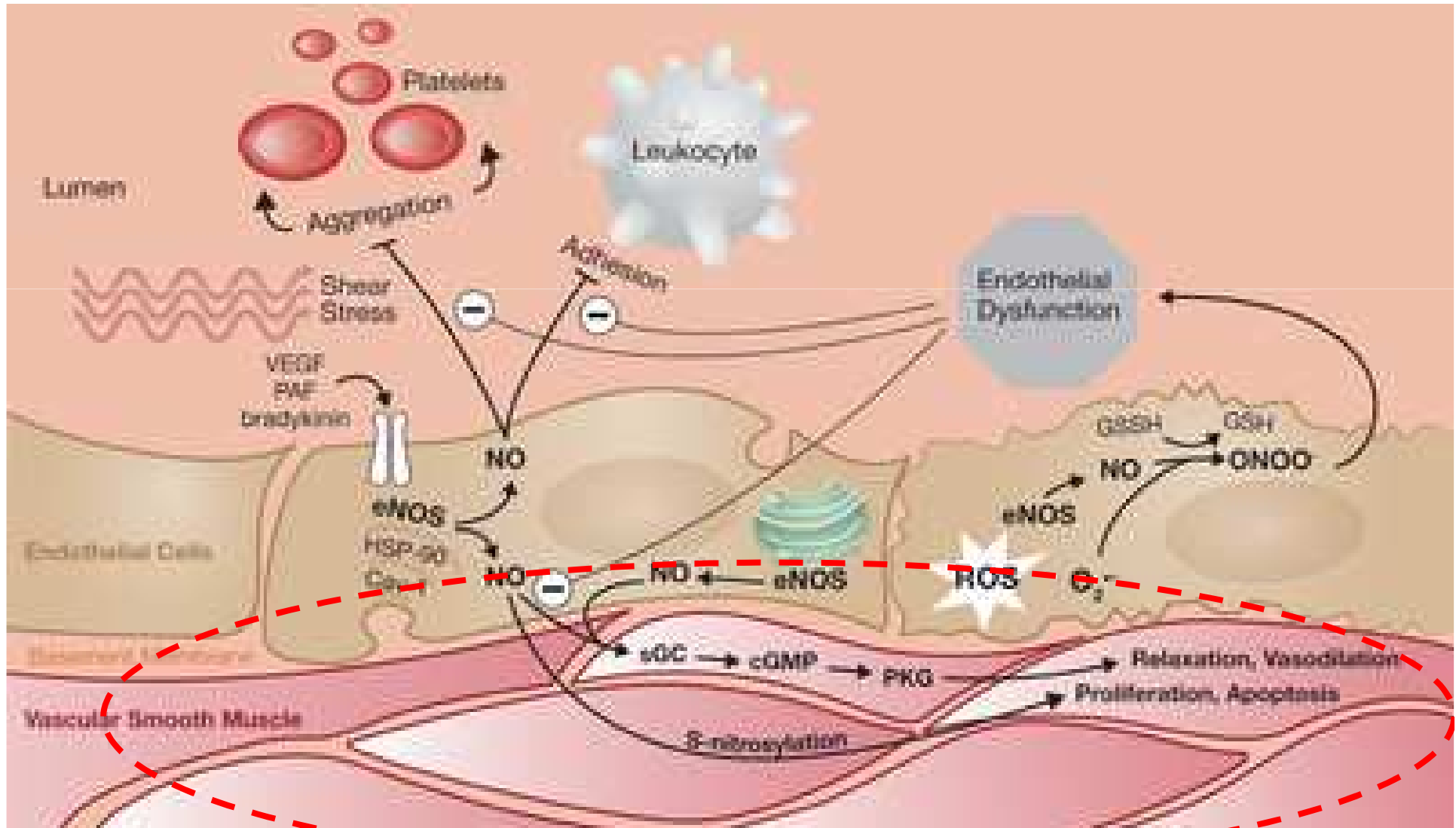
- ▶ Pączkowanie i uwalnianie mikrocząsteczek [Piccin A et al. *Blood Rev* 2007]
 - ▶ Białka powierzchniowe (czynnik tkankowy, antygeny) i fragmenty błony fosfolipidowej – rozszerzanie się dysfunkcji śróbłonka [Soriano Ao et al., *Crit Care Med.* 2005] i udział w DIC
 - ▶ Powstają podczas aktywności komórkowej i w apoptozie [Reid V.L., Webster N.R.; *Brit J Anaesthesia* 109 (4): 503–13 (2012)]
- ▶ Rozproszony materiał biologiczny o aktywności zapalnej, immunologicznej, koagulologicznej i homeostazy naczyniowej – u zdrowych obecne w małym stężeniu
- ▶ W sepsie i DIC wzrasta ich stężenie i dochodzi do zmian fenotypowych (funkcja ochronna → agresor)
- ▶ Mogą wykazywać inny mechanizm działania w zależności od tkanki i narządu

Leczenie:

- ❖ Makrolidy: modulatory odpowiedzi immunologicznej: ↓ IL10/TNF α , ↑IL6, ↑apoptoza monocytów, ↑CD86 na monocytach, ↑sTREM ⇒ zahamowanie paraliżu odporności, działania uogólnione [Spyridaki A e 2012t al.; *Antimicrob Agents Chemother*, 2012;56:3819-3825]
 - ❖ Zahamowanie angiopoetyn i blokada ANG2/TIE2 podczas sepsy osłabia zmiany hemodynamiczne i redukuje śmiertelność (badania eksperymentalne) [Ziegler T et al.; *J Clin Invest* 2013;123:3436-3445]
 - ❖ Podaż immunoglobulin (IVIg) – redukcja śmiertelności w grupie pacjentów septycznych przy podaży IgMA;
 - ❖ kontrowersje w grupie noworodków przy podaży IgG [Kreymann KG et al.; *Crit Care Med*. 2007;35:2677-2685; Brocklehurst P et al.; *N Engl J Med*. 2011;365:1201-1211]
-



Napięcie naczynioruchowe



Napięcie wazomotoryczne

- ▶ Skurcz (endotelina, PAF) vs rozkurcz (NO, prostacykliny)
- ▶ Endotelina powstaje w odpowiedzi m.in. na niedotlenienie
 - ❖ Endotelina-I: koreluje z nasileniem ciężkości choroby, bardziej wiarygodne niż CRP i PCT [*Figueras-Aloy et al., J Perinat Med 2004*]
- ▶ NO powstaje przy udziale syntaz tlenku azotu (NOS)
- ▶ Endotoksyny osłabiają produkcję eNOS (nitrospenia), co skutkuje wazokonstrykcją
 - ▶ Osłabienie ekspresji eNOS mRNA
 - ▶ Hamowanie eNOS przez ROS
 - → wazokonstrykcja → niedokrwienie narządów [*Marechal X et al. Shock 2008*]



Napięcie wazomotoryczne

- ▶ Prozapalne cytokiny są głównymi aktywatorami iNOS
 - ▶ $1000 \times \uparrow$ wydzielanie \rightarrow dilatacja naczyń \rightarrow hipotensja
 - ❖ „Czy zahamowanie NOS może być pomocne?”
 - ❖ Badania z zastosowaniem L-NAME (nieselektywny bloker NOS); pomimo lepszych efektów w parametrach krążeniowych ostatecznie rosła śmiertelność [Lopez A et al. Crit Care Med 2004]
- ▶ Obecnie uważa się, że nie NO jest problemem, ale nadaktywność iNOS
- ▶ Badania, ale ... znaczne różnice między gatunkami nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków



Wnioski

- ▶ Mikrokrążenie jest wrażliwym narządem o kluczowej roli w przebiegu sepsy
- ▶ Uszkodzenie śródbłonna i zaburzenia mikrokrążenia są podstawą patomechanizmu prowadzącego do MOF
- ▶ Poprawa globalnych parametrów hemodynamicznych i określających utlenowanie może współistnieć z narastaniem dysfunkcji mikrokrążenia i uszkodzenia narządów

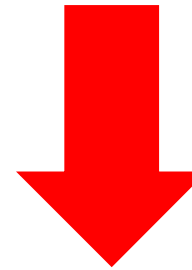
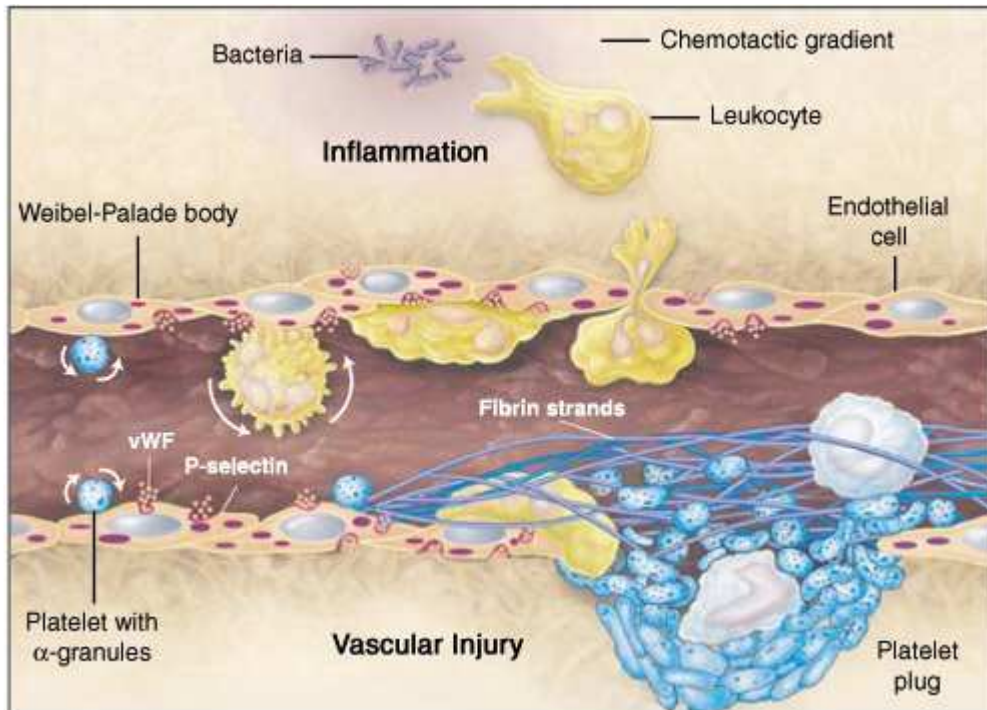


Wnioski

- ▶ Prowadzenie terapii - heterogenność grup
 - ▶ Zmienność immunofenotypowa krążących monocytów i limfocytów przy przejściu sepsy w ciężką sepsę i wstrząs oraz w zależności od rodzaju infekcji leżącej u podłoża zmian
 - ▶ Brak RCTs potwierdzających szereg działań mających na celu rekrutację naczyń włosniczkowych;
 - ▶ obiecująca rola m.in. wazodilatacji, hamowania syntezy NO czy leków o wielokierunkowym działaniu (APC)
 - ▶ Potrzebne narzędzia diagnostyczne określające na jakim etapie odpowiedzi zapalnej (i jak wyrażonej?) znajduje się dany pacjent; wdrożenie zindywidualizowanej immunointerwencji
- [Giamarellos-Bourboulis EJ; *Int J Antimicrob Agents* 2013;425:S45-47]

Leczenie

globalne narządów mikrokrążenia i śródbłonka



?



▶ **Dziękuję za uwagę**

