

Значај одређивања појединих клиничко-лабораторијских параметара у процени тежине и исхода сепсе

Потпук. асист. др Драган Микић^{*}, пук. проф. др sc. med. Иванко
Бојић^{*}, др Радмила Рајић-Димитријевић^{*}, др Зоран Трњак^{*}, доц. др sc.
med. Миломир Ђокић^{*}, асист. др Весна Беговић^{*}, асист. mr sc. med.
Миломир Милановић^{*}, потпук. доц. др sc. med. Вељко Мировић[†],
др Сања Дрманић^{*}, кап. I кл. др Петар Ђурчић^{*}

Војномедицинска академија, ^{*}Клиника за инфективне и тропске болести,
Институт за микробиологију, [†]Завод за превентивну медицину, Београд

Сейса и њене компликације су тежак клинички синдром, који је узрокован системском запаљеном реакцијом домаћина на инфекцију. Упркос примени стандардних и бројних нових терапијских протокола морталитет од ове тежике болести је и даље веома висок. У раду приказујемо 155 болесника (111 мушкарца, 44 жене) просечне старости 49,6 година са средњим скором сейсе 12,9 (2–40). Морталитет код наших болесника је био 20,6%, сејтички шок се развио код 31,6%, АБИ код 20,0%, ДИК код 12,9% а МОДС код 25,8% болесника. Између иницијалног скорa сейсе и морталитета је постојала позитивна корелација. Старије животно доба и присуство основних болести (34,2% болесника) су били удружени са значајно већим скором сейсе и били су добар прогностички фактор лошег исхода сейсе. Између средње артеријског притиска у првих 24 h по пријему и морталитета је постојала значајна негативна корелација ($p < 0,01$). Позитивне хемокултуре је имало 69,7%, а бактеријску инфекцију 78,7% болесника. ГП бактеријемја је регистрована у 55,6%, а ГН у 45,4% свих позитивних хемокултура. Доказана бактеријемја и бактеријемја изазвана ГПБ су биле удружене са већим морталитетом у односу на болеснике са негативним хемокултурама и ГН бактеријемјом ($p < 0,05$). Концентрације фибриногена и уреје у крви на пријему код болесника са сејсом су биле веома добри прогностички фактори исхода болести, а леукопенија, леукоцитоза и неутропенија су биле удружене са повишеним морталитетом. Између концентрације фибриногена и морталитета постојала је негативна корелација ($p < 0,001$), док је између концентрације уреје и морталитета постојала позитивна корелација ($p < 0,001$). У недостижну ефикасних терапијских протокола брзо препознавање сейсе, одређивање њене тежине, познавање фактора ризика за њен неповољан исход и адекватна примена антибиотске и постојеће суоправне терапије може значајно умањити висок морталитет овог претешког клиничког синдрома.

Кључне речи: sepsa; krvna slika; hematološki testovi; krvni pritisak; hemodinamika.

Увод

Сепса представља динамичан, хетероген, веома тежак клинички синдром, који је индукован различитим

врстама микроорганизама, а узрокован системском реакцијом домаћина на инфекцију (1, 2). Грамнегативне (ГН) и грам позитивне (ГП) бактерије (Б) су најчешћи етиолошки агенси сепсе, али гљивице, виру-

си, рикетије и други микроорганизми такође могу покренути овај синдром (3, 4). Након локалне инфекције зависно од вируленције узročника и имунокомпетенције болесника може доћи до инвазије микроорганизма и/или њихових ендо-егзотоксина и распадних продуката у крвоток домаћина. У том случају долази до активације системске одбране домаћина, укључујући ћелијске компоненте (неутрофили, моноцити, макрофаги, ендотелне ћелије) и факторе плазме (комплемент, каскада коагулације) (5, 6). Активисане ћелије продукују потенцијално токсичне медијаторе домаћина (цитокини, кинини, сикосаноиди, фактор активације тромбоцита, азот моноксид и др) како би појачале инфламаторну реакцију (1, 3, 5, 7). Долази до драматичног повећања синтезе протеина акутне фазе, фебрилности, промене у броју леукоцита, анемије, метаболичких и других поремећаја (2, 4, 8, 9). Ова екстензивна реакција домаћина позната као синдром системске запаљењске реакције (ССЗР) може довести до тешког општећења и поремећаја функције ендотела, дубоких хемодинамских поремећаја праћених шоком, отказивања органа, синдрома мултиорганске дисфункције (МОДС) и често смрти (2, 4, 9–12).

Због продужења животног века, повећања броја хроничних и имуно-компромитованих болесника, броја инвазивних медицинских процедура и напретка у хемио и имунотерапији малигних болести инциденца сепсе је у сталном порасту (13). С друге стране смртност од сепсе и њених компликација је и даље висока и креће се од 20 до 75% и више (14–23). Стандардна терапија сепсе антибиотицима, велики напредак у вези са подржавањем хемодинамских параметара и функције органа и модерна супортивна терапија нису значајно смањили стопу морталитета од септичког шока (14–17). Ни покушаји са применом високих доза кортикостероида у терапији овог тешког синдрома нису дали значајније резултате (18–20). Велике наде су полагане у терапију сепсе базирану на претпоставци да се неутрализацијом бактеријских токсина и потенцијално штетних медијатора може регулисати системска инфламаторна реакција домаћина, зауставити или успорити септички синдром (6). Али ни ова терапија усмерена на појединачни пиљ у инфламаторној каскади (ендотоксин, TNF алфа, IL-1, CD 11/18 адхезиони комплекс неутрофила, азот оксид) није донела битан напредак у терапији сепсе и септичког шока (21–29). У ствари, не само што није дала значајније резултате у вези са смањењем морталитета већ се показало да може бити и штетна (27, 28). Због свега наведеног сепса и њене компликације су и данас на високом месту водећих узročника смрти у свету (30). Брзо постављање дијагнозе, процена тежине и прогноза исхода сепсе су и даље есенцијални елементи у одлуци о начину третмана појединих болесника и смањењу морталитета од ове тешке болести (26, 29). Руководећи се изнетим чињеницама и досадашњим искуством поставили смо

следећи циљ рада: испитати степен повезаности година старости, основних болести, средњег артеријског притиска, бактеријемije и иницијалних вредности броја леукоцита, концентрације фибриногена и уреје код оболелих од сепсе са тежином и исходом болести.

Методe

У ретроспективну студију је укључено 155 болесника са сепсом, 44 (28,4%) жене и 111 (71,6%) мушкараца. Жене су у просеку биле старије од мушкараца (51,8 према 48,2 године). Испитивањем су обухваћени они болесници који су испољили ССЗР као резултат инфекције:

- а) болесници са доказаном бактеријемijом;
- б) болесници са стерилним хемокултурама, али доказаном бактеријском инфекцијом (изолацијом узročника из другог биолошког материјала или серолошким анализама);
- в) болесници са позитивном реакције на антибиотску терапију код којих није доказана бактеријска инфекција;
- г) болесници са смртним исходом код којих није доказана бактеријска инфекција, али су искључени други могући покретачи ССЗР неинфективне природе.

Сви оболели су задовољавали неке дијагностичке критеријуме за сепсу, донете на консенсус конференцији Комитета америчког друштва грудних лекара и Друштва лекара интензивне медицине (American College of Chest Physicians (Society of Critical Care Medicine) 1992. године (31). Према овим критеријумима сепса означава стање присуства пиогених и других микроорганизма и њихових токсина у крви и ткивима уз испољавање реакције домаћина на инфекцију (хипертермија $>38,5^{\circ}\text{C}$ или хипотермија $<35,5^{\circ}\text{C}$, тахипнеја >20 респирација/мин и тахикардија >90 контракција/мин). Септички шок подразумева пад систолног крвног притиска испод 90 mmHg или средњег артеријског притиска за више од 40 mmHg. Постојање поремећаја функције појединих органа и органских система утврђивано је на основу критеријума предложених од стране Fujishima-е и сар. приказаних у табели 1 (32). Тежина септичког процеса на дан пријема у Клинику је проишљивана према Gall-овом класификационом систему тежине болести, познатом као Simplified Acute Physiology Score (SAPS) (33). Овај бодовни систем обухвата 13 лако мерљивих параметара (године старости, срчана фреквенца/мин, вредност систолног крвног притиска, телесна температура, број респирација/мин, диуреза/24h, вредност уреје у крви, хематокрит, број леукоцита, гликемија, серумске вредности натријума, калијума и бикарбоната) вреднованих од 0 до 4 и Glasgow кома скор. Иницијални скор сепсе је одређиван на основу параметара забележених у току прва 24 часа по пријему болесника, при чему смо користили оне који су највише одступали од нормале. На основу

медицинске документације коју су болесници поседовали пре настанка сепсе евидентирано је постојање основних болести према тачно утврђеним критеријумима датим у АРАСНЕ II (acute physiology and chronic health evaluation) скоринг систему (34). Ови критеријуми су подразумевали обољења и стања која доводе до смањене резистенције на инфекцију (шећерна болест, цироза јетре, тешка хронична обољења респираторног тракта, кардио-васкуларна обољења IV групе по NYHA класификацији, хронична бубрежна инсуфицијенција, леукемија, лимфом, болесници на имunosупресивној, дуготрајној кортикостероидној терапији и болесници који су непосредно пре сепсе лечени високим дозама кортикостероида).

Табела 1

Дијагностички критеријуми за отказивање органа

Акутно оштећење плућа				
Билатерални плућни инфилтрати на Rtg плућа; $PaO_2 < 70 \text{ mmHg}$				
Акутна бубрежна инсуфицијенција				
Уреа $> 16 \text{ mmol/l}$ или креатинин $> 160 \text{ } \mu\text{mol/l}$				
Дисфункција јетре				
sGOT $> 200 \text{ U}$ или sGPT $> 200 \text{ U}$ или билирубин $> 80 \text{ } \mu\text{mol/l}$				
Крварење из гастроинтестиналног тракта				
Дисфункција кардиоваскуларног система				
Изражена аритмија, срчани застој, акутни инфаркт миокарда				
Дисфункција централног нервног система				
Губитак свести дефинисан према Glasgow кома скали < 8				
Дисеминована интраваскуларна коагулација				
Дијагностикована када је укупни збир бодова ≥ 6				
Бодови	0	1	2	3
Основне болести	не	да		
Изражена крварења	не	да		
FDP (mg/l)	< 10	10-20	20-40	> 40
Број тр ($\times 100\,000$)	> 12	8-12	5-8	< 5
Фибриноген (g/l)	$> 1,5$	1,0-1,5	$< 1,0$	
PT (%)	> 45	25-45	< 25	

Код свих болесника су одређивани температура и витални параметри у трочасовним интервалима и диуреза у току 24 h. Према стандардизованим методама, које се рутински изводе у Институту за медицинску биохемију ВМА из периферне крви су одређивани: крвна слика и леукоцитна формула, гликемија, азотне материје, електролити, билирубин, трансаминазе, фибриноген, протромбинско време и фибрин деградациони продукти. Код болесника са сумњом на развој адултног респираторног дистрес синдрома из артеријске крви радијалне или феморалне артерије су одређивани pH и гасне анализе. Обрада хемокултура, култура из другог биолошког материјала или са медицинског прибора и сероло-

шке анализе су рађене у Институту за микробиологију ВМА. Код болесника са дисфункцијама органа рађени су ЕКГ, радиографија плућа и срца и друга морфолошка или функционална испитивања ради постављања дијагнозе, односно искључења другог узрока отказивања органа.

За статистичку обраду добијених података користили смо тест пропорције.

Резултати

Основни демографски подаци и клиничке карактеристике болесника са сепсом укључених у студију приказани су у табели 2.

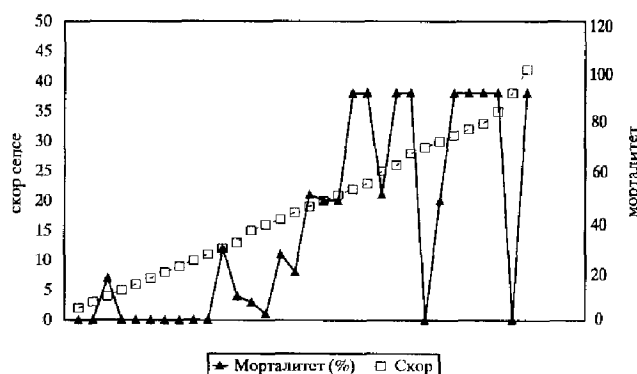
Табела 2

Основне демографске и клиничке карактеристике код 155 болесника са сепсом

Мушкарци/Жене (n)	111/44
Просечна старост - године	49,6 (11-84)
Основне болести (n/%)	53 (34,2)
Бактеријемија (n/%)	108 (69,7)
Средњи септички скор	12,9 (2-40)
Септички шок (n/%)	49 (31,6)
АРДС* (n/%)	28 (18,1)
АБИ† (n/%)	31 (20,0)
ДИК§	20 (12,9)
МОДС¶	40 (25,8)
Морталитет (n/%)	32 (20,6)

* адултни респираторни дистрес синдром; † акутна бубрежна инсуфицијенција; § дисеминована интраваскуларна коагулација; ¶ синдром мултиорганске дисфункције.

Иницијални скор сепсе се кретао у распону од 2 до 40 и значајно је утицао на исход сепсе (слика 1).

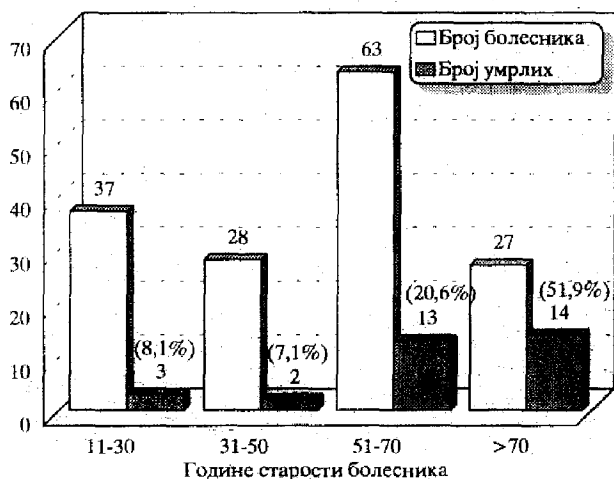


Сл. 1 – Утицај иницијалног скор сепсе на висину морталитета код болесника са сепсом

Смртни исход је забележен само код једног (1,8%) од 54 болесника са скором сепсе до осам. Од 54 болесника са скором сепсе 9–15 умрла су четири (7,4%), од 27 болесника са скором сепсе 16–22 умрло је 13 (48,2%), од 13 болесника са скором сепсе 23–29 умрло је осам (61,5%), док је са скором сепсе преко 30

умрло шест од седам (85,7%) болесника. Између групе од 108 болесника са скором до 15 и 47 болесника са скором преко 15 постојала је статистички високо значајна разлика у погледу морталитета (4,6% према 57,4%), $p < 0,0001$. Већина болесника са скором преко 20 је имала неповољан, смртни исход сепсе.

Старосна доб је имала утицаја на тежину сепсе и морталитет, а између њих је постојала позитивна корелација. Средњи иницијални скор сепсе код 37 болесника испод 30 година је био 7,5, код 28 болесника од 31 до 50 година 10,9, код 63 болесника од 51 до 70 година 15,2, а код 27 болесника преко 70 година скор сепсе је био 18,9. Између старосних група је постојала статистички значајна разлика, посебно изражена између група болесника испод 50 и преко 70 година, у погледу тежине сепсе, $p < 0,01$ и морталитета, $p < 0,001$, са изузетком прве и друге групе (слика 2).

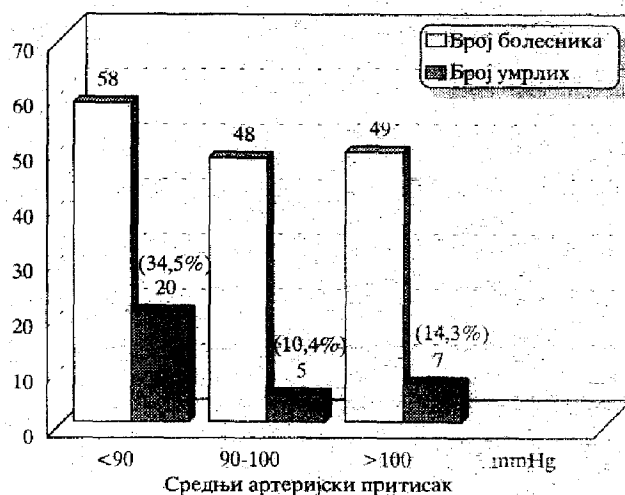


Сл. 2 – Утицај година старости болесника на исход сепсе

Основне болести смо забележили код 34,2% болесника. Шећерну болест код 21, хематолошка обољења код седам, цирозу јетре код пет, а хронична плућна обољења код четири болесника. Хроничну бубрежну инсуфицијенцију, кардиоваскуларне и друге болести су имала по три болесника, док је седам болесника било на имunosупресивној терапији. Средњи иницијални скор сепсе у групи од 53 болесника са основним обољењима је био значајно виши у односу на групу од 102 болесника без ових обољења (17,2 према 10,5), $p < 0,05$. Из прве групе је умрло 19 (35,8%) болесника, што је био значајно већи морталитет у односу на другу групу где је умрло 13 (12,7%) болесника, $p < 0,01$.

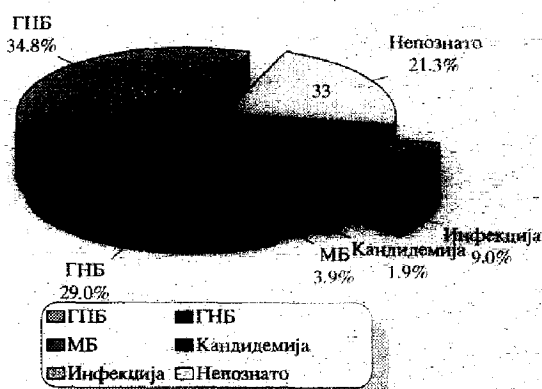
Средњи артеријски притисак на пријему је значајно утицао на тежину и исход сепсе. Између њих је постојала негативна корелација. Група од 58 болесника са притиском испод 90 mmHg у односу на 48 болесника са притиском преко 90 mmHg и 49 болесника са притиском преко 100 mmHg је имала значајно виши средњи скор сепсе (15,8 према 10,4 и 11,4), $p < 0,05$ и

морталитет (44,8% према 10,4% и 14,3%), $p < 0,01$ (слика 3). Између друге и треће групе није постојала статистички значајна разлика у погледу тежине сепсе и морталитета.



Сл. 3 – Утицај вредности средњег артеријског притиска на пријему на исход сепсе

На слици 4 приказани су микробиолошки налази код наших болесника. Са позитивном хемокултуром било је 108 (69,7%) болесника.



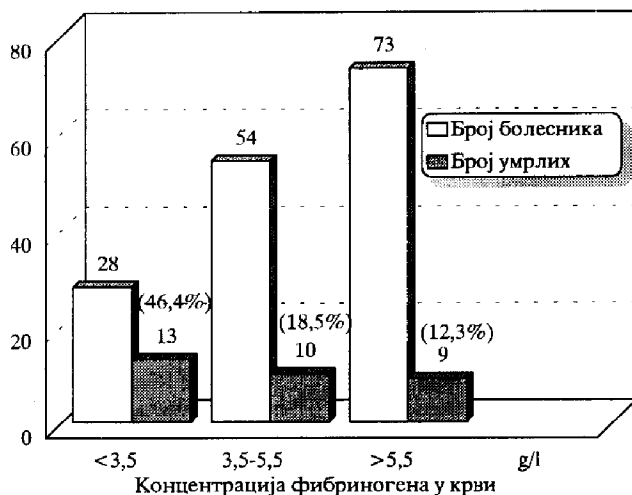
Сл. 4 – Микробиолошки налази код 155 болесника са сепсом

Најчешће су из хемокултуре изоловани жути стафилококус, код 35 (32,4%), ешерихија коли код 23 (21,3%), ентерококус код 13 (12,0%), коагулаза негативан стафилококус код 11 (10,2%), клебсиела код 7 (6,5%) и кандида код 5 (4,6%) болесника. Стерилне хемокултуре су нађене код 47 (30,3%) болесника. Код 49 болесника, од којих 14 са стерилним хемокултурама, узročник сепсе је изолован другим културама, тако да је инфекција доказана у 122 (78,7%) болесника. Између болесника са и без бактеријемije је постојала значајна, али слабо изражена разлика у погледу морталитета (22,2% према 17,0%), $p < 0,05$. Значајна разлика у по-

гледу морталитета је постојала и између болесника са ГП и ГН бактеријемijом (25,9% према 17,8%), $p < 0,05$, као и између болесника са сепсом изазваном жутиим стафилококусом и сепсом изазваном ешерихијом коли (25,7% према 17,4%), $p < 0,05$.

Болесници са леукопенијом $< 4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($n=17$) и леукоцитозом $> 12 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($n=71$) у односу на 67 болесника са бројем леукоцита између 4 и $12 \times 10^3/\text{mm}^3$ су имали значајно већи средњи скор сепсе (15,7 и 14,5 према 10,2), $p < 0,05$, који се није значајно разликовао у првој и другој групи. Значајна разлика између прве две и треће групе је постојала и у погледу морталитета (23,5% и 26,8% према 13,4%), $p < 0,05$, док се у првој и другој групи он није значајно разликовао. Међутим, између болесника са неутропенијом $< 2,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($n=9$), неутрофилијом $> 7,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($n=89$) и нормалним бројем неутрофила ($n=57$) нисмо нашли значајну разлику скор сепсе (12,7 према 13,7 према 11,1). Истовремено је у погледу морталитета између сваке групе постојала статистички значајна разлика (33,3% према 22,4% према 15,8%), $p < 0,05$.

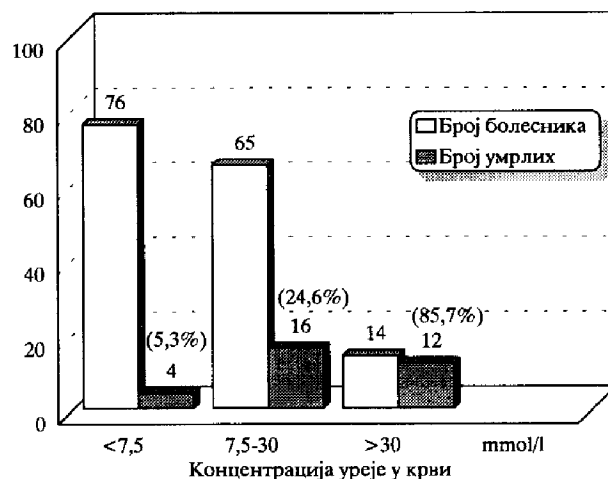
Болесници са концентрацијом фибриногена у крви на пријему $< 3,5$ g/l ($n=28$) у односу на 54 болесника са нормалним и 73 болесника са концентрацијама фибриногена $> 5,5$ g/l су имали значајно већи средњи скор сепсе (16,7 према 11,6 и 12,5), $p < 0,05$, док се није значајно разликовао у другој и трећој групи. Истовремено је и морталитет у првој групи био статистички значајно већи у односу на остале две групе, $p < 0,001$, док је у између друге и треће групе разлика била слабо исповљена, $p < 0,059$ (слика 5).



Сл. 5 – Повезаност концентрације фибриногена у крви на пријему и исхода сепсе

Вредности концентрације уреје у серуму на пријему $< 7,5$ mmol/l је имало 76, од 7,5 до 30 mmol/l 65, а > 30 mmol/l 14 болесника. Између сваке од ових група је постојала статистички значајна разлика како у погледу тежине болести изражене скором сепсе (8,2 према 15,2

према 27,1), $p < 0,01$, тако и у погледу морталитета, $p < 0,001$ (слика 6).



Сл. 6 – Повезаност концентрације уреје у крви на пријему и исхода сепсе

Дискусија

Оболели од сепсе чине веома хетерогену групу болесника у погледу година старости, постојања основних болести, типа инфекције, врсте узročника, времена протеклог од почетка болести до пријема на лечење и клиничких манифестација. Многи фактори могу утицати на клинички исход ових болесника, почев од квалитета пружене медицинске помоћи, места инфекције, вируленције инфективног агенса, па до постојања основних болести и, вероватно, најважнијег – имунокомпетенције болесника (13, 26, 29). У реакцији на инвазију микроба и њихових токсина за време сепсе долази до активације системске одбране домаћина (2, 4). Она је најчешће адекватна и доводи до контроле инфекције и уклањања или неутрализације микробних токсина (6). Велики број болесника са сепсом, захваљујући својој адекватној реакцији на инфекцију повољно реагује на стандардну антибиотску терапију и кардиоваскуларну подршку (26). Ређе, реакција ових болесника је неконтролисана и прејака при чему активисани и ослобођени инфламаторни медијатори покрећу каскаду штетних догађаја и доводе до општећења ткива, шока, МОДС-а, па и смрти (1, 7, 10). Мањи број болесника са сепсом је имунокомпромитован, па често због своје неадекватне реакције на инфекцију не може да очисти микроорганизме или њихове токсине, што резултира неповољним исходом сепсе (10, 26). Описана хетерогеност могла се запазити и у нашој групи болесника. Она је битно утицала на тежину сепсе, начин лечења и исход болести. Захваљујући чињеници да је већи број болесника био са адекватном реакцијом на инфекцију средњи скор сепсе је био релативно низак, а само код 1/3 болесника се развио септички шок и/или МОДС, па је укупни морталитет износио

мање од 21%. Ниском морталитету је свакако доприне-ла и чињеница да је врло мали број наших болесника имао сепсу након хируршке интервенције.

После 1980. године развијено је више скоринг система за одређивање тежине болести, уз помоћ којих се може нумерички, прецизно одредити тежина клиничке слике сепсе и периодично пратити ток обољења (33–38). Они су корисни како у процени успеха убицајене терапије (антибиотици, плазма, албумини, имуноглобулини и др), тако и процени резултата хемодијализе, артефицијелне вентилације или специјалних дијеталних формула у лечењу сепсе. Међутим, посебан значај имају у процени успеха нове терапије (антимедијаторске), компарацији различитих терапијских протокола и резултата мултицентарских студија и омогућавају клиничко предвиђање исхода сепсе (33, 34, 39, 40). За процену тежине сепсе ми смо користили SAPS, који добро класификује болеснике у групе са повећаним ризиком од смртог исхода и који је у доброј корелацији са морталитетом (33). Он је приступачнији од неких сложенијих скорова, захтева врло мало времена за скупљање података (око 1 min), који су лако мерљиви и доступни у већини болничких установа (35–37, 40). Забележили смо добру корелацију просечног иницијалног скорa сепсе и морталитета, што је у складу са налазима других аутора (33, 36, 41). Морталитет је растао од 0 до 85,7% са порастом скорa од 2 до 40. Скор сепсе је био значајно нижи код преживелих у односу на умрле и строго је детерминисао преживљавање. Од 108 болесника са скором испод 15 преживело је 95,4%, док је од 30 болесника са скором преко 20 преживело 30% болесника. У поређењу са резултатима Le Gall-а и Dominioniј-а код којих је са скором преко 20 преживело 19% односно 8% болесника ово су нешто бољи резултати. Међутим, за разлику од наше студије 40% у првој и сви болесници у другој студији су имали сепсу након хируршке интервенције (33, 41). Иако се на основу изнетих података може закључити да је SAPS добар прогностички фактор исхода сепсе (смрт, преживљавање), не треба га користити за индивидуалне пропене исхода сепсе (33, 41). Он је повољан за одређивање тежине клиничке слике, али не и за процену о укључивању одређене терапије код појединих болесника. Правило потврђује и изузетак да је у нашој студији болесник са иницијалним скором сепсе 4 умро, а други са скором 37 преживео.

Број људи у свету старијих од 65 година се током 20. века са 15 повећао на 342 милиона (од <1% на 6,2% укупне популације) (42). Старост је важан фактор ризика како за настанак инфекције, тако и за неповољан исход инфективних обољења (пнеумонија, менингитис, уринарне инфекције и др.) (30, 42). Calandra у свом раду закључује да су године старости болесника бољи фактор прогнозе исхода сепсе од TNF алфа, који је један од централних медијатора у патогенези ове болести (43). Међутим, други аутори не налазе значајнију

корелацију између година старости и исхода септичних болесника (44, 45). Ми смо у свом раду забележили позитивну корелацију између година болесника и тежине сепсе, а разлика у тежини болести је посебно била изражена између болесника млађих од 50 и старијих од 70 година. Ово је ишло у прилог и налазу да су године болесника биле значајан прогностички фактор исхода сепсе. Наиме, од укупног броја умрлих од сепсе у нашој студији 84,4% је било старије од 50 година, а више од 70 година (смртност преко 50%) је имало 47,7% умрлих. Као и код других аутора у групи болесника са малим скором сепсе и смртним исходом је било највише старих особа, док су млађи најчешће преживљавали (33).

Основне болести су предиспонирајући фактор за инфекцију (30). Природа и тежина ових болести значајно утичу на тежину и исход сепсе код људи (13, 30). Calandra за разлику од Damas-а налази да је тежина придружених болести бољи фактор прогнозе исхода сепсе од TNF алфа и да је у корелацији са стопом морталитета (43, 45). Ми смо разматрали да ли ове болести, чија је тежина дефинисана према критеријумима Knaus-а и сар, утичу на тежину и исход сепсе и закључили да су основне болести добар прогностички фактор доњег исхода сепсе. Код септичних болесника са основним болестима сепса је била знатно тежа и са готово три пута већим морталитетом, него код оних без или са лаким облицима ових болести.

Септички шок је најтежа компликација сепсе и најчешћи узрок смрти у интернистичким и хируршким јединицама интензивне неге (10, 30, 38). Већина болесника са септичким шоком умире од последица рефрактарне хипотензије у првих неколико дана од почетка шока. Остали болесници код којих се хипотензија успешно третира умиру због развоја МОДС-а, у току неколико наредних недеља (9, 10, 46). За време иницијалне фазе септичког шока средњи артеријски притисак опада, постоји иницијални пад ејекционе фракције и дилатација леве коморе (9, 10). Хипотензија је резултат значајног пада системске васкуларне резистенције. Промене средњег артеријског притиска у току првих 24 h по пријему су одличан прогностички индикатор у болесника са сепсом и септичким шоком (15, 46). Одржавање хипотензије испод 85 mmHg код болесника са сепсом након иницијалног третмана је удружено са веома високим морталитетом у току првих 10 дана (15). Веће промене у функцији срца могу бити детерминисујући механизам лоше реакције средњег артеријског притиска на терапију, што је карактеристика болесника који умиру. Мерење кардијалних индекса и миокардне потрошње кисеоника показује да још пре развоја хипотензије код болесника са сепсом постоји значајна разлика између оних који преживе и оних који умиру (9, 30). Према томе, исход септичких болесника може бити детерминисан пре клиничке евиденције септичког шока, што указује на неопходност његове пре-

венције. Средњи артеријски притисак у току првих 24 h се и у нашој студији показао као веома добар прогностички показатељ исхода сепсе. Болесници са притиском испод 90 су у односу на болеснике са притиском преко 90 mmHg били са значајно тежом сепсом и тро-струко већим морталитетом. Међутим, морталитет ових болесника је био мањи у односу на издвојену групу болесника који су на пријему или касније задовољавали критеријуме за септички шок (44,8% према 51,0%), што јасно показује да они боље реагују на иницијалну терапију хипотензије. Све ово истиче значај агресивног третмана хиповолемије, која је главни фактор хемодинамске нестабилности у току сепсе (10).

Бактеријемија се региструје у распону од 40 до 60%, док се инфекција као узрочник сепсе доказује знатно чешће (14, 15, 17, 19, 30). Ми смо бактеријемију забележили у 69,7% а бактеријску инфекцију у 78,7% болесника, што је значајано утицало и на успех спроведене терапије. Висок проценат позитивних хемокултура може се, између осталог, објаснити и чињеницом да већина наших болесника пре пријема није добијала антибиотике. До појаве антибиотика бактеријемија је била значајно ређа, а ГПБ су биле најчешћи узрочник сепсе (30, 47). У антибиотској ери инциденца сепсе је у сталном порасту, а ГНБ узрокују највећи број случајева сепсе код одраслих (18, 30, 48-50). Међутим, последњих десетак година, иако не долази до опадања броја ГН сепси, ГПБ су углавном одговорне за даљи пораст инциденце сепсе, узрокујући 30-50%, па и више свих случајева сепсе (15, 30, 47, 51). Предиспонирајући фактори за ову промену су све агресивнија употреба интраваскуларних катетера, хемио и имуносупресивна терапија, интравенска наркоманија и повећана вируленција ГПБ (30, 47). Ми смо ГПБ бактеријемију регистровали у 60 (55,6%), ГН у 49 (45,4%), а кандидемију у 5 (4,6%) болесника, рачунајући и миксну бактеријемију. Жути стафилококус је изолован у 32,4%, а ешерихија у 21,3% свих позитивних хемокултура, што иде у прилог пораста инциденце сепсе узроковане ГПБ. Наведене чињенице могу бити значајне за планирање антибиотске, али и могуће антиинфламаторне, а посебно антици-токсинске терапије сепсе.

Највећи број досадашњих студија је фокусиран на ГНБ и ендотоксин као покретач ССЗР код сепсе, па преовладава мишљење да ГН сепсе имају већи морталитет (21-23, 49, 50). Због недостатка великих студија, које директно компарирају исход болесника са ГП и ГН сепсом нема постигнутог консензуса да ли доказана бактеријемија и врста узрочника утичу на исход сепсе. Ми смо код болесника са позитивним хемокултурама забележили значајно већи морталитет у односу на болеснике са негативним хемокултурама. Ово је у складу са налазима Bernardin-a и Calandra-e, који доказану бактеријемију сматрају добрим предиктором лошег исхода сепсе, док налази других аутора не подржавају ово мишљење (14, 15, 43, 45). Неки аутори износе

податке о приближно једнаким, па и већим вредностима скорова сепсе и морталитета код болесника са ГП у односу на ГН сепсу (51-54). У нашој студији су болесници са ГП у односу на болеснике са ГН бактеријемијом били са значајно већим скором сепсе и морталитетом. Ово се можда може објаснити чињеницом да поједине ГПБ доводе до промптог ослобађања инфламаторних медијатора који учествују у патогенези сепсе (47, 52, 54). Debets и сарадници региструју значајно виши средњи ниво серумског TNF код болесника са ГП у односу на оне са ГН сепсом (52). Конституенти зида (пептидогликани, теихноинске киселине), егзо и ентeротоксини ослобођени из ГПБ делују на макрофаге и друге ћелије, проузрокујући многе ефекте карактеристичне за сепсу и септички шок (47, 54). Токсини ГПБ делују и као "суперантигени", који спадају међу најјаче познате стимулаторе Т ћелија, доводећи до дубоких поремећаја њихове функције (55). Они истовремено повећавају пермеабилност мембрана ендотелних ћелија, доводећи до јонског дисеквилибријума и функционалног деранжмана контрактилних микрофиламената ендотела (47, 55).

Неутрофили су кључна компонента одбране домаћина, али преко својих међупродуката (протеазе и реактивни кисеонички продукти) могу узроковати оштећење ткива и органску дисфункцију у сепси и септичком шоку (26, 56-58). Први корак у процесу оштећења органа посредованом неутрофилима је њихово везивање за ендотелне ћелије преко комплементарних адхезионих молекула, а пре свега CD11-CD18 адхезионног комплекса, који макрофаги и неутрофили у току сепсе презентују у повећаном броју (56, 59, 60). Редукција броја неутрофила и оштећење њихове функције представља предиспозицију за инфекцију, док терапије које повећавају њихов број или функцију редукују ризик од инфекције код људи са неутропенијом (26, 61-63). Концентрације TNF алфа, IL-6 и IL-8 у серуму болесника са сепсом су у позитивној корелацији са тежином и морталитетом сепсе (63-67). Између нивоа ових цитокина и броја леукоцита, односно неутрофила нађена је значајна негативна корелација, што указује на предиктивну улогу леукоцита и неутрофила у исходу сепсе (63-65). У нашој студији болесници са леукопенијом и леукоцитозом на пријему су у односу на болеснике са нормалним бројем леукоцита имали тежу сепсу и већи морталитет. Међутим, када смо код ових болесника разматрали однос броја неутрофила и тежине сепсе на пријему нисмо нашли статистички значајну разлику у погледу средњег скорa сепсе између група болесника са сниженим, повишеним, односно нормалним бројем неутрофила. Истовремено је у погледу морталитета између ових група постојала значајна разлика. Према томе број леукоцита и неутрофила периферне крви, је имао извесну прогностичку вредност у вези са исходом сепсе, али између њих и висине морталитета није постојала корелација.

За време сепсе, у оквиру реакције акутне фазе, под утицајем IL-6, који регулише генску експресију протеина акутне фазе долази до повећане синтезе фибриногена у хепатоцитима (8, 68). Његова концентрација у плазми почиње да расте у току првих 24-48 h након инфекције и достиже максимум за 3-5 дана. Она зависи од степена оштећења ткива, година старости, пола, као и од појаве и тежине ДИК-а, која се веома често јавља у току септичког обољења (68, 69). Код болесника са сепсом и ДИК-ом уочава се неочекивани пад концентрације фибриногена у плазми уз повећање других протеина акутне фазе. Ово је последица учешћа фибриногена у процесима васкуларне коагулације при чему долази до његове потрошње, тачније биодеградације (8, 69). Разматрајући прогностичку вредност иницијалне концентрације фибриногена у плазми код наших болесника уочили смо да су обојели са сниженом концентрацијом фибриногена имали најтежу сепсу и да између концентрације фибриногена и mortalитета постоји значајна негативна корелација. Удруженост ниске концентрације фибриногена у плазми и mortalитета налазе и други аутори, који закључују да су низак ниво фибриногена и висока концентрација TNF алфа добри показатељи лошег исхода сепсе (44).

Акутна бубрежна инсуфицијенција у току сепсе настаје као резултат комбинованог утицаја више фактора (претходног стања домаћина, особина узročника и предузетих терапијских мера) (30). Оштећење бубрега је најчешће последица акутне тубуларне некрозе, која може бити узрокована хипотензијом, смањеним волуменом или неким од медијатора у сепси и септичком шоку (10, 14, 30). Fujishima наводи значајно већи mortalitet код септичних болесника са АБИ у односу на оне без АБИ и бољу корелацију дисфункције овог органа у односу на друге органске дисфункције са

mortalitetом (32). Други аутори региструју већи mortalitet код болесника са ануријом и повећаном концентрацијом уреје у односу на болеснике са нормалном диурезом (12, 19). И у нашој студији је између концентрације уреје у крви и mortalитета постојала значајна позитивна корелација, што свеукупно указује на веома добру прогностичку вредност бубрежне функције код болесника са сепсом, али и потребу њеног агресивног третмана.

Закључак

Прогресија клиничке слике сепсе према тешкој сепси, септичком шоку и другим компликацијама праћена је прогресијом mortalитета. Познавање предиспонирајућих фактора за развој сепсе и ризик фактора за њен неповољан исход је веома важно за успешан третман овог обољења.

Старије животно доба, постојање основних болести, хипотензија, бактеријемја, неутропенија, ниске концентрације фибриногена и високе концентрације уреје у серуму су значајан прогностички фактор лошег исхода сепсе. Болесници са сепсом могу имати један или више симптома и знакова болести, али нема ниједног физиолошког или лабораторијског параметра који универзално идентификује септички синдром. Неопходно је развити нове технике за брзо постављање дијагнозе сепсе, идентификацију узročних микроорганизама и увести ефикасније фармаколошке или имунолошке агенсе за редукацију веома високог mortalитета ове тешке болести. Нема сумње да су за сада рано препознавање сепсе, одређивање њене тежине и адекватна терапија пре појаве септичког шока од веома великог значаја у редуковању mortalитета овог тешког клиничког синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bojić I. Aktivni medijatori u patogenezi septičkog šoka i značaj njihove neutralizacije za lečenje obolelih. *Vojnosanit Pregl* 1996; 53: 511-8.
2. Darville T, Giroir B, Jacobs R. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS): immunology and potential immunotherapy. *Infection* 1993; 21: 279-90.
3. Bojić I. Značaj endotoksina u kliničkoj medicini. *Vojnosanit Pregl* 1993; 50: 596-602.
4. Bojić I. Sindrom sistemskog zapaljenjskog odgovora. *Vojnosanit Pregl* 1994; 51: 314-20.
5. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 457-69.
6. Fridman WH, Tartour E. Cytokines and cell regulation. *Mol Aspects Med* 1997; 18: 3-90.
7. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 559-73.
8. Dowton SB, Colten HR. Acute phase reactants in inflammation and infection. *Semin Hematol* 1988; 25: 84-90.
9. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-42.
10. Astiz ME, Rackow EC. Septic shock. *Lancet* 1998; 351: 1501-5.
11. Beutler B, Cerami A. The endogenous mediator of endotoxic shock. *Clin Res* 1987; 35: 192-7.
12. Goris RJ, Boekhorst TP, Nuytink JK, Gimbire JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120: 1109-15.

13. Young LS. Gram negative-sepsis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. Principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 611–36.
14. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. Chest 1993; 103: 565–75.
15. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. Intensive Care Med 1996; 22: 17–25.
16. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn RJ, Vincent JL. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF alpha and IL-6 levels in patients with septic shock. Intensive Care Med 1996; 22: 404–8.
17. Damas P, Canivet JL, de Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. Crit Care Med 1997; 25: 405–12.
18. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. N Engl J Med 1987; 317: 659–65.
19. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987; 317: 653–8.
20. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med 1995; 23: 1294–303.
21. Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, Glauser MP, Sadoff JC, Douglas H, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. N Engl J Med 1982; 307: 1225–30.
22. Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, Verhoef J. Treatment of gram-negative septic shock with human IgG antibody to *Escherichia coli* J5: a prospective double-blind, randomized trial. J Infect Dis 1988; 158: 312–9.
23. Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. N Engl J Med 1991; 324: 429–36.
24. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. Crit Care Med 1996; 24: 1431–40.
25. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. JAMA 1994; 271: 1836–43.
26. Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. Ann Intern Med 1994; 120: 771–83.
27. Knaus WA, Harrell FE, Fisher CJ Jr, Wagner DP, Opal SM, Sadoff JC, et al. The clinical evaluation of new drugs for sepsis. A prospective study design based on survival analysis. JAMA 1993; 270: 1233–41.
28. St. John RC, Dorinsky PM. Immunologic therapy for ARDS, septic shock and multiple-organ failure. Chest 1993; 103: 932–43.
29. Sprung CL, Finch RG, Thijs LG, Glauser MP. International sepsis trial (INTERSEPT): role and impact of a clinical evaluation committee. Crit Care Med 1996; 24: 1441–7.
30. Hines DW, Lisowski JM, Bone RC. Sepsis. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. Infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1998. p. 654–62.
31. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644–55.
32. Fujishima S, Sasaki J, Shinozawa Y, Takuma K, Kimura H, Suzuki M, et al. Serum MIP-1alpha and IL-8 in septic patients. Intensive Care Med 1996; 22: 1169–75.
33. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. Crit Care Med 1984; 12: 975–7.
34. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818–29.
35. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA. APACHE—acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med 1981; 9: 591–7.
36. Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. Br J Surg 1983; 70: 29–31.
37. Grundmann R, Kipping N, Wesoly C. Der "Sepsisscore" von Elebute und Stoner zur Definition der postoperativen Sepsis auf der Intensivstation. Intensivmed Notfallmed 1988; 25: 268–73.
38. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991; 100: 1619–36.
39. Wong DT, Crofts SL, Gomez M, McGuire GP, Byrick RJ. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. Crit Care Med 1995; 23: 1177–83.
40. Beck DH, Taylor BL, Millar B, Smith GB. Prediction of outcome from intensive care: a prospective cohort

- study comparing Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III prognostic systems in a United Kingdom intensive care unit. *Crit Care Med* 1997; 25: 9–15.
41. *Dominioni L, Dionigi R, Zanella M, Monico R, Cremaschi R, Dionigi R, et al.* Sepsis score and acute-phase protein response as predictors of outcome in septic surgical patients. *Arch Surg* 1987; 122: 141–6.
42. *Crossley KB, Peterson PK.* Infections in the elderly. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 209–15.
43. *Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, et al.* Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon alfa, and interferon gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch I5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis* 1990; 161: 982–7.
44. *Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, Lambert PH.* Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med* 1988; 319: 397–400.
45. *Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, et al.* Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215: 356–62.
46. *Quezada ZM, Natanson C.* Systemic hemodynamic abnormalities and vasopressor therapy in sepsis and septic shock. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 214–22.
47. *Bone RC.* Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 26–34.
48. *Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR.* Gram-negative bacteremia. III. Reassessment of etiology, epidemiology, and ecology in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 332–43.
49. *Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Wesley RA, Reilly MJ, Parillo JE.* Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 1991; 99: 169–75.
50. *Barriere SL, Guglielmo BJ.* Gram negative sepsis, the sepsis syndrome and the role of antiendotoxin monoclonal antibodies. *Clin Pharm* 1992; 11: 223–35.
51. *Jafri SM, Lavine S, Field BE, Bahorozian MT, Calison RW.* Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* 1990; 18: 709–14.
52. *Debets JM, Kampmeijer R, van der Linden MP, Buurman WA, van der Linden CJ.* Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 1989; 17: 489–94.
53. *Ruokonen E, Takala J, Kari A, Alhava E.* Septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Med* 1991; 19: 1146–51.
54. *Kragstjerg P, Holmberg H, Vikerfors T.* Dynamics of blood cytokine concentrations in patients with bacteremic infections. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 391–8.
55. *Johnson HM, Russell JK, Pontzer CH.* Staphylococcal enterotoxin microbial superantigens. *FASEB J* 1991; 5: 2706–12.
56. *Densen P, Mandell GL, Douglas RG, Benett JE, editors.* Principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p. 81–101.
57. *Weiss SJ.* Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365–76.
58. *Ertel W, Jarrar D, Jochum M, Thiele V, Kenney J, Faist E, et al.* Enhanced release of elastase is not concomitant with increased secretion of granulocyte-activating cytokines in whole blood from patients with sepsis. *Arch Surg* 1994; 129: 90–8.
59. *Carlos TM, Harlan JM.* Leucocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068–101.
60. *Adams DH, Show S.* Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994; 343: 831–6.
61. *Engel A, Kern WV, Murdter G, Kern P.* Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. *Infection* 1994; 22: 160–4.
62. *Waage A, Remick D, Steinshamn S, Deforge L, Lamyk J.* Interleukin-8 in serum in granulocytopenic patients with infections. *Br J Haematol* 1994; 86: 36–40.
63. *Freund M, Kleine HD.* The role of GM-CSF in infection. *Infection* 1992; 20 Suppl 2: S84–92.
64. *Damas P, Reuter A, Gysen P, Demonty J, Lamy M, Franchimont P.* Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1989; 17: 975–8.
65. *Hack CE, Hart M, van Schijndel RJ, Eerenberg AJ, Nuijens JM, Thijs, et al.* Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 1992; 60: 2835–42.
66. *Calandra T, Gerain J, Heymann D, Baumgartner JD, Glauser MP.* High-circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch I5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991; 91: 23–9.
67. *Norby-Teglund A, Pauksens K, Norgren M, Holm SE.* Correlation between serum TNF alpha and IL6 levels and severity of group A streptococcal infections. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 125–30.
68. *Čavor-Zečević Lj.* Proteini akutne faze. *Vojnosanit Pregl* 1997; 54: 237–48.
69. *Bick RL.* Disseminated intravascular coagulation: objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response. *Clin Appl Thromb Hemost* 1995; 1 (1): 3–23.

Рад је примљен 22. IV 1999. год.

Abstract

Mikić D, Bojić I, Rajić-Dimitrijević R, Trnjak Z, Đokić M, Begović V, Milanović M, Mirović V, Drmanić S, Ćurčić P. Vojnosanit Pregl 1999; 56(6): 607-617.

**THE SIGNIFICANCE OF THE DETERMINATION OF CERTAIN CLINICAL-
LABORATORY PARAMETERS IN THE EVALUATION OF SEVERITY AND
OUTCOME OF SEPSIS**

Sepsis and its complications are severe clinical syndrome that is caused by systemic inflammatory response of the host to infection. Despite the use of common and numerous new therapeutic protocols, mortality from this severe disease is still very high. In the study are presented 155 patients (111 males, 44 females) of average age 49.6 years with mean septic score 12.9 (2-40). Mortality in our patients was 20.6%, septic shock developed in 31.6%, ARF in 20.0%, DIC in 12.9%, and MODS in 25.8% of patients. Positive correlation existed between initial sepsis score and mortality. Older age and the presence of primary diseases (34.2% of patients) were associated with significantly higher septic score and were good prognostic factor for the poor outcome of sepsis. Between mean arterial pressure in the first 24 h after the admission and mortality existed negative correlation ($p < 0.05$). Positive hemocultures were found in 69.7%, and bacterial infection in 78.7% of patients. GP bacteremia was found in 55.6% of patients and GN in 45.4% of all positive hemocultures. Confirmed bacteriemia and bacteriemia caused by GPB were associated with the higher mortality rate compared to the patients with negative hemocultures and GN bacteriemia ($p < 0.05$). Concentrations of fibrinogen and urea in the blood at the admission in the patients with sepsis were very good prognostic factors of the disease outcome, and leukopenia, leukocytosis and neutropenia were associated with the increased mortality. Negative correlation existed between fibrinogen concentration and mortality ($p < 0.001$), while positive correlation ($p < 0.001$) existed between urea concentration and mortality. In the absence of more efficacious therapeutic protocols, fast recognition of the sepsis, evaluation of its severity, knowledge of the risk factors for its poor outcome and aggressive use of antibiotic and existing supportive therapy can significantly decrease high mortality of this too severe clinical syndrome.

Key words: sepsis; blood cell count; hematologic tests; blood pressure; hemodynamcs.