

A modern intenzív terápia kihívása: az elhúzódó kritikus állapot kórélettani hátttere és terápiás lehetőségei

Kópházi Luca Krisztina dr.^{1*} ■ Kárpáthi István Keve dr.^{1*}
Kesztyűs Viktor dr.¹ ■ Holndonner-Kirst Enikő dr.¹
Gulyás Eszter dr.² ■ Karvaly Gellért Balázs dr.³
Gál János dr.¹ ■ Hermann Csaba Gyula dr.^{1,4}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

⁴Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Győr

Az intenzív terápia fejlődésével az akut szervelégtelenség miatt kezelt betegek túlélési esélye javult. Ennek következtében nőtt azon betegek aránya, akik az akut intenzív osztályos ellátást indokló betegséget túlélve elhúzódó szervtámogatásra szorulnak. A túlélők jelentős részénél egyúttal tartós egészségkárosodás figyelhető meg, amely rehabilitációt vagy tartós ápolást tesz szükségessé, illetve ismételt kórházi kezeléseket tehet indokoltá az intenzív osztály látókörén kívül is. Az akut megbetegedést követően kialakuló és tartós intenzív osztályos kezelést szükségessé tevő állapotot az intenzív terápiás szakma *elhúzódó kritikus állapot* (*chronic critical illness* – CCI) néven ismeri. Az elhúzódó kritikus állapot definíciója az irodalomban nem egységes, a legtöbb forrás a lélegeztetési, illetve ápolási napok száma alapján határozza meg a kezdetét. Ugyanakkor a változatos etiológiájú akut állapot miatt kezelt betegeknél az elhúzódó kritikus állapot során hasonló szövődmények alakulnak ki, amelyek háttérben uniformizálódó kórélettani folyamatok figyelhetők meg. Ezáltal az elhúzódó kritikus állapot valójában nemcsak az akut betegséget időben követő állapot, hanem önálló klinikai szindróma. Jellegetes a másodlagos fertőzések, az izomgyengeség, a központi és perifériás neuropathia kialakulása, valamint a tipikus hormon- és immunrendszer érintő eltérések. A kimenetelt az akut betegség súlyossága mellett jelentősen befolyásolja a páciens korábbi esendősége és társbetegségei is. Az elhúzódó kritikus állapotú beteg kezelése összetett feladat, multidiszciplináris szemléletet és individuális terápiát igényel. A népesség további öregedésével és az akut betegségek egyre hatékonyabb kezelésével az elhúzódó kritikus állapot gyakorisága várhatóan tovább növekszik. A háttérben zajló kórélettani folyamatok áttekintése és rendszerezése az ezzel járó, nagyon jelentős orvosszakmai, ápolási, társadalmi és gazdasági terhek mérsékléséhez alapvetően fontos. *Orv Hetil.* 2023; 164(18): 702–712.

Kulcsszavak: elhúzódó kritikus állapot, perzisztáló gyulladási, immunszupprimált katabolikus szindróma, intenzív terápia, CCI, szervi diszfunkció

Challenge in modern intensive care: chronic critical illness – pathophysiology and therapeutic options

The recent developments in intensive care have resulted in improved survival rates of patients treated with acute organ deficiency. As a consequence, the rate of those who survive the acute phase and subsequently require protracted organ support due to persisting organ dysfunction has been growing. Several survivors display chronic health status deterioration leading to prolonged rehabilitation or nursing, and repeated hospitalizations. The condition developed following the survival of the acute phase and requiring long-lasting intensive care is frequently termed as chronic critical illness (CCI). Several definitions exist, most of these are based on the number of ventilator days, or days of stay at the intensive care unit. Nevertheless, in spite of the initially heterogenous etiology of the acute illness, the complications associated with CCI, as well as the pathophysiological processes underlying these, are relatively uni-

*Kópházi Luca Krisztina dr. és Kárpáthi István Keve dr. a közlemény megosztott első szerzői.

form. This causes CCI to be a unique clinical syndrome characterized by the development of secondary infections, myopathy, central and peripheral neuropathy, and typical alterations of the hormonal and immune system functions. The outcome is heavily influenced by the frailty and comorbidities of the patient, in addition to the severity of the acute illness. The treatment of CCI patients presents a complicated task requiring multidisciplinary view and individualized therapeutic measures. Since the aging of the population and the continuously improving success rates in overcoming acute conditions also facilitate the development of CCI, the systematic overview of the underlying pathophysiological processes is pivotal for the optimization of the medical, nursing, social and economical burden presented by this syndrome.

Keywords: chronic critical illness, persistent inflammation, immunosuppression catabolism syndrome, intensive care, CCI, organ dysfunction

Kópházi LK, Kárpáthi IK, Keszyűs V, Holndonner-Kirst E, Gulyás E, Karvaly GB, Hermann CsGy, Gál J. [Challenge in modern intensive care: chronic critical illness – pathophysiology and therapeutic options]. *Orv Hetil.* 2023; 164(18): 702–712.

(Beérkezett: 2023. január 17.; elfogadva: 2023. március 3.)

Rövidítések

ACTH = (adrenocorticotrop hormone) adrenokortikotrop hormon; Breg = regulátoros B-lymphocyt; CCI = (chronic critical illness) elhúzódó kritikus állapot; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; HLA-DR = humán leukocytantigén; ICUAW = (intensive care unit acquired weakness) intenzív osztályon szerzett izomgyengeség; IgA, IgG, IgM = immunglobulin-A, -G, -M antitestek; M1 = makrofág (klasszikus); M2 = makrofág (alternatív); MDSC = (myeloid-derived suppressor cell) csontvelői immunuszuppresszív sejt; NK = (natural killer cell) természetes ölósejt; PIICS = (persistent inflammation immunosuppression and catabolism syndrome) tartós gyulladással összefüggő immundiszfunkció és katabolizmus szindróma; SOFA = (sequential organ failure assessment) a szekvenciális szervi elégtelenség értékelése; Treg = regulátoros T-lymphocyt; TRH = (thyrotropin-releasing hormone) tireotropinfelzabadító hormon; TSH = thyreoideastimuláló hormon

Az elhúzódó kritikus állapot (chronic critical illness, persistent critical illness, CCI) fogalma 1985-ben, *Girard és Raffin* cikkében jelent meg elsőként az irodalomban [1]. Az általuk definiált populációba tartozó betegek közös jellemzője, hogy az akut betegséget túlélve, elhúzódóan, hetekig, akár hónapokig tartó további intenzív osztályos kezelést igényelnek. E meghatározást pontosítva olyan betegekről van szó, akik tartósan szervtámogató kezelésre szorulnak [2]. Noha maga a klinikai kép az intenzív ellátást végző szakemberek számára jól ismert, a CCI megállapításának kritériumai nem kiforrottak. Kijelenthető ugyanakkor, hogy az akut kritikus állapotot időben követő, hosszabb időszakot igénylő ellátásnál lényegesen többről van szó, a CCI valójában önálló klinikai szindróma [3]. Ezt támasztja alá, hogy a CCI-betegeket idősebb életkor, gyengébb funkcionális status, több társbetegség, súlyosabb, több szövődménnyel járó felvételi állapot, tartóssabban fennálló szervi diszfunkciók, izomgyenge-

ség, valamint másodlagos, gyakran multidrogrezisztens kórokozók által okozott infekciók jellemzik [4, 5].

Egyes források az intenzív osztályos kezelés 7., 9., 10. vagy 14. napjától tekintik az ellátott személyt CCI-betegnek [6–8]. A CCI leggyakrabban használt definíciói ugyanakkor a lélegeztetéshez kapcsolódnak, egyes helyeken két, máshol három hét lélegeztetésben definiálják [9]. Az irodalomban ekvivalens fogalomként jelenik meg az elhúzódó gépi lélegeztetés, mely konszenzusdefiníció szerint a több mint 21 napon keresztül, naponta legalább 6 órán át tartó lélegeztetést jelöli [10]. Egyes szerzők a tracheostomaképzést tekintik fő kritériumnak, mely általában a lélegeztetés 10–14. napjára esik. A tracheostomia döntése egyben azt jelenti, hogy az intenzív osztályos ellátóteam véleménye alapján a beteg várhatóan további tartós lélegeztetést fog igényelni [3]. A tracheostomaképzés időpontja ugyanakkor nagyban függ az intenzív osztályos felvételi diagnózistól: gégeszeti betegek eleve érkezhettek tracheostomával, izomgyengeség miatt kezelt vagy újraélesztésen átesett betegeknél pedig gyakran korai tracheostomaképzés történik. A fenti meghatározások további fontos hátránya, hogy nem fedik a valódi klinikai képet. Egy egységes definíció megalkotásakor a folyamat időbeliségén túl figyelembe kell venni a típusos szövődményeket, valamint a háttérben zajló kóreltani folyamatokat, amelyeket az 1. táblázat foglal össze [11].

Az intenzív terápia elmúlt években tapasztalt nagy fokú fejlődésével az akut szervelegtelenség miatt kezelt betegek rövid és hosszú távú túlélési esélyei nagymértékben javultak. Ennek következményeként a CCI-csoportba sorolható betegek aránya is folyamatosan nő, ami a szövődmények miatt az elhúzódó intenzív ellátást követően további kórházi kezelést von maga után, valamint hosszú távon is kedvezőtlenül befolyásolja a prognózist [12]. Nemzetközi adatok szerint az intenzív osztályon kezelt betegek kb. egynegyedének állapota progresszív

1. táblázat | Az elhúzódó kritikus állapot diagnosztikus szempontjai

Tartós intenzív terápiás ellátási igény	Klinikai kép	Kórélettani markerek
Gépi lélegeztetés	Másodlagos fertőzések	Gyulladást jelző markerek
Keringéstámogatás	Veseelégtelenség	Az immun-diszfunkció markerei
Több mint 7–14 nap	Izomgyengeség	A katabolizmus markerei
	Delírium	

CCI-ig, és e betegek 15–20%-a meghal az intenzív osztályon [13]. Emellett a CCI-betegek mortalitása az intenzív osztályról való elbocsátást követő hat hónapban közel 50%, és a túlélőknek is csak kb. a 10%-a lesz képes otthonában önellátásra [12].

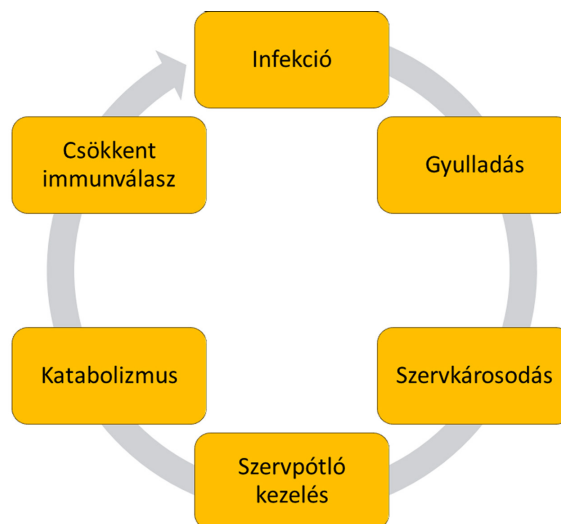
Egy, az Egyesült Államokban végzett vizsgálat során az intenzív osztályokra felvett betegek 7,6%-ában alakult ki CCI, melynek kórházi halálozási aránya 33% volt. Az életkorral párhuzamosan emelkedett a CCI incidenciája, ugyanakkor 80 év felett az incidenciája egyértelműen csökkent, feltehetően a magasabb korai mortalitás miatt [14]. Egy Japánban 2011 és 2018 között végzett felmérés során a CCI esetében tapasztalt kórházi halálozási arány 28,6% volt. A vizsgált időszakban a kórházi halálozás csökkent, ugyanakkor azoknak a betegeknek az aránya, akik emissziókor súlyos fogyatékos állapotot mutattak, nőtt. Emellett a vizsgált években a kórházi költségek folyamatosan emelkedtek [15].

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika Központi Intenzív Osztályának Keleti Részlegén 2018-ban felvett 762 és 2019-ben felvett 746 beteg közül a CCI kritériumaként 8 napig tartó lélegeztetést és legalább 12 napig tartó intenzív osztályos ápolást tekintve, 2018-ban 89 (11,7%), 2019-ben 104 (14%), CCI miatt elhúzódóan kezelt betegünk volt.

A jelen tanulmány célja a klinikai kép, valamint a kórélettani jellemzők alapján – tudásunk szerint a hazai szakirodalomban első alkalommal – a CCI jellemzőinek és kezelési lehetőségeinek összefoglalása, valamint egy egységes kórélettani sajátságokon nyugvó definíció alapjainak meghatározása.

A klinikai kép

A CCI jellegzetessége a szervpótló kezelés szükségessége, amely háttérben számos tipikus szövődmény és *circulus vitiosus*hoz vezető kórélettani folyamatok húzódnak meg (1. ábra). A felszín alatt zajló kórfolyamatok egyik fő tényezője a „tartós gyulladással összefüggő immun-diszfunkció és katabolizmus szindrómaként” („persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome”, PIICS) ismert tünetegyüttes [8]. Az elmélet szerint az elhúzódó gyulladás összetett mechanizmussal,



1. ábra | Az elhúzódó kritikus állapot lefolyását meghatározó *circulus vitiosus*

immundiszfunkcióval társul, amely másodlagos fertőzésekhez és következményes szervelégtelenséghez vezet. A katabolizmus miatt izomvesztés következik be, amely szerepet játszik az elhúzódó lélegeztetés szükségességében, és mindezek az önrontó folyamatok egyre mélyítik a CCI tüneteit. A PIICS markerei prognosztikai faktorok lehetnek a CCI miatt kezelt betegek ellátása során [16].

Az elhúzódó kritikus állapot kialakulásában és lefolyásában szerepet játszó belső és külső tényezők

A CCI kialakulásában a homeosztázis három fő pillére – az immun-, a hormonális és az idegrendszer – egyaránt alapvető szerepet tölt be. A rehabilitációs kihívást jelentő myopathia a betegség szintén fontos velejárója. Az említett intrinszik faktorok mellett ugyanakkor számos extrinszik faktor is szerepet játszik a CCI kialakulásában. Ilyen külső tényező a gépi lélegeztetés, a folyadékterápia, az antibiotikumhasználat, a mesterséges táplálás, valamint a páciens szedációja. Az alábbiakban ezeket tekintjük át (2. táblázat).

2. táblázat | Az elhúzódó kritikus állapot kialakulásában szerepet játszó belső és külső tényezők

Belső faktorok	Külső faktorok
Gyulladás	Gépi lélegeztetés
Immundiszfunkció	Immobilizáció
Endocrinopathia	Szedáció
Myopathia	Antimikrobás gyógyszerek
Neuropathia	Nosocomialis infekciók
Katabolizmus	Vesepótló kezelés
	Kortikoszteroid-kezelés
	A táplálás minősége

Endocrinopathia

A hypothalamus–hypophysis–perifériás hormontermelő szervek működése jellegzetes változásokat mutat a kritikus állapot egyes szakaszaiban. Az akut szakaszra a hypophysis-hormonok mennyiségének emelkedése jellemző, melyet a módosult perifériás hormonmetabolizmus és a célszervi érzékenység változása kísér. A hypothalamus–hypophysis–mellékvesekéreg-tengely esetében ez az anabolikus hatású perifériás hormonok csökkent, míg a katabolikus hatású kortizol emelkedett szintjéhez vezet [13, 17]. A többi, centrális vezérlés alatt álló perifériás szerv működése ebben a szakaszban nem változik jelentősen. Az akut fázisban jellemző alacsony trijód-tironin-szint oka a periférián történő enzimaktivitás változása és a fokozott reverz trijód-tironin-képződés. A trijód-tironin-szint csökkenése korrelál a várható túléléssel [13, 17].

Ezzel szemben a krónikus szakban az irodalom az összes hypothalamus–hypophysis–perifériás szervi tengelyt érintő szuppresszióról számol be. Ennek hátterében túlnyomórészt a hypothalamicus működés csökkenése áll, melyet a periférián zajló folyamatok egészítenek ki [13, 17]. A hypothalamus csökkent működése mögött több folyamat oki szerepe is felvetődik: a magas dopamin- és kortizolszintek és a hypothalamusnak a megváltozott 'feedback' folyamatok iránti érzékenysége is lehetséges tényezők [13]. A centrális okok miatt szupprimált TRH-expresszió és TSH-szintek következményeként csökkent tiroxinszint figyelhető meg [13, 17]. A hypothalamus–hypophysis–mellékvese-tengely működésében is centrális szuppresszió, csökkent pulzatilis ACTH-szekréciónak miatt kialakult alacsony ACTH-szintek jellemzőek. Ugyanakkor a kortizolszintek az akut szakhoz hasonlóan magasan perzisztálnak, ún. ACTH–kortizol-disszociáció alakul ki, melynek hátterében egyéb, nem ACTH-mediált folyamatok állhatnak. Ilyen például a csökkent kortizollebon-tás. Ugyanakkor az elhúzódóan alacsony ACTH-szintek a mellékvesekéreg atrophijához vezetnek [13]. A gonadotropinfelszabadító hormon (folliculusstimuláló hormon/luteinizáló hormon–gonad) tengely szuppressziója férfiakban a tesztoszteron-, nőkben a progeszterontermelés csökkenését idézi elő. Paradox módon ezzel szemben az ösztrogénszint növekedése jellemző, aminek hátterében az aromatáz enzim fokozott aktivitása áll [18]. A mellékvesekéreg esetében szintén csökkent hormonszintek jellemzőek [19].

A kritikus állapotú betegek intenzív osztályos kezelése során jellegzetes probléma a cirkadián ritmus zavara, mely a hypothalamus–hypophysis-tengelyek pulzatilis működésének zavarával, a TSH és a kortizol pulzatilis termelésének megváltozása mellett a melatoninszintek változásával jár. Ezek a változások hozzájárulnak az intenzív osztályon szinte minden betegnél előforduló alvászavarokhoz, melyek kedvezőtlenül befolyásolják a kognitív funkciók mellett az adaptív immunválasz egyes folyamatait is, illetve fontos tényezők a delírium kialaku-

lásában. Számos külső tényező, így a mesterséges fény- és hanghatások, egyes gyógyszerek, de még az enteralis táplálás időzítése is befolyásolja a szervezet cirkadián ritmusát. Ugyanakkor a szervezet elhúzódó gyulladással állapotában a cirkadián ritmus felborulásához vezet, ez különösen jellemző szeptikus betegeknél [20].

Szemben az akut állapotban jellemző adaptív stresszválasszal, a krónikus szakaszban perzisztáló folyamatok maladaptívnek bizonyulnak, mert jelentős szerepet játszanak a katabolikus túlsúly fennmaradásában és az anabolikus folyamatok gátlásában. Ez a fent részletezett hosszú távú következmények révén CCI-tünetegyüttes kialakulásához vezet [19]. Ugyanakkor az irodalomban nem található egyértelmű adat arra vonatkozóan, hogy milyen ok-okozati összefüggés van a CCI-ban megfigyelt hormonszintváltozások és a klinikai kép között. Emellett a CCI-betegek jelentős része – etiológiától függetlenül – az intenzív osztályos kezelés részeként különböző típusú, dózissal és időtartammal szteroidkezelésben részesül, mely befolyásolja a komplex endokrin folyamatokat [21].

Mindezek ismeretében logikusan felvetődik a hormon-szubsztitúció mint potenciális terápiás lehetőség. Az eddigi ilyen irányú törekvések (például növekedési hormon pótlása kedvező anabolikus hatások céljából) nem vezettek sikerre. Ezért is nagy jelentőségű a patofiziológiai háttér minél alaposabb megismerése, amely révén remélhetőleg definiálhatók adott szubsztitúciós terápiával kedvezően befolyásolható alcsoportok [22].

Intenzív osztályon szerzett izomgyengeség, polyneuropathia

Az izomgyengeség jellegzetes probléma a CCI során. Az intenzív osztályon szerzett izomgyengeség (ICUAW) hátterében két fő klinikai állapot áll: a kritikus állapottal járó neuropathia és a kritikus állapottal járó myopathia [23]. Ezek együttes előfordulásakor a kritikus állapottal járó polyneuromyopathia megnevezés is ismert [24].

A kritikus állapottal járó *polyneuropathia* distalis axonialis szenzomotoros *polyneuropathia*, mely a végtag- és légzőizmokat egyaránt érintheti. Létrejöttében a gyulladással válasz mellett kialakuló microvascularis diszfunkciónak és az ideg–vér barrier károsodásának tulajdonítanak szerepet. Az akutan kialakuló primer myopathia hátterében az ubiquitin–proteasoma rendszer és a lizoszomális autofágia aktiválásával miozinmolekulák vesztesége miatt kialakuló izomatropia áll. Ezen folyamatokért a gyulladással immunválasz, a malnutritio és az izomzat tartós inaktivitása okolható [23].

A kritikus állapottal járó polyneuromyopathia kialakulására fokozott rizikót jelent a mély szedáció, az ehhez társuló hosszas immobilizáció, egyes gyógyszerek (például kortikoszteroidok, izomrelaxánsok) és a magas vércukorszint. Fennállása pedig az ICUAW és ezáltal az elhúzódó lélegeztetési igény kialakulásának alapját képezi [23].

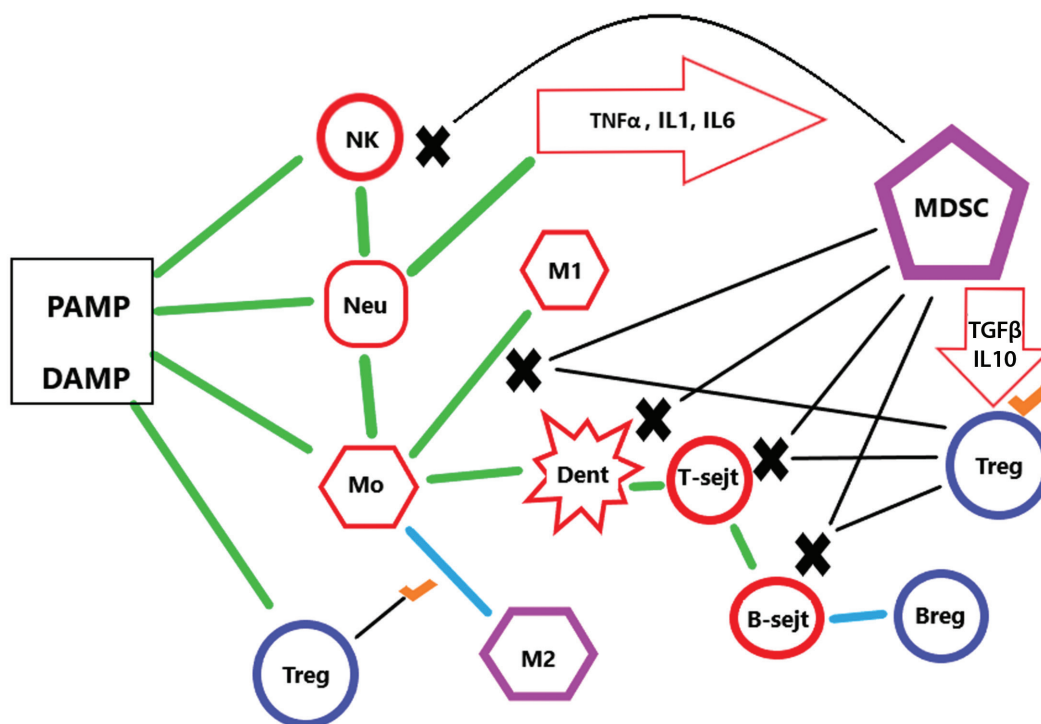
Az ICUAW-ra jellemző az izomatropia, a csökkent reflexkészség és a paresis megjelenése. Jellegzetessége a dominálón proximalis izmokat érintő, szimmetrikus végtaggyengeség, és gyakori a légzőizmok érintettsége. A tünetek nagyban megnehezítik a lélegeztetőgépről történő leszoktatást, és az intenzív osztályról történő elbocsátást követően akár hónapokig, évekig különböző mértékben perzisztálhatnak, ezzel befolyásolva a hosszú távú életminőséget és túlélést [24]. A probléma összetettsége folytán kezelése komplex multidiszciplináris megközelítést igényel, a kezelőorvos és az ápoló mellett fizioterápiás szakember bevonásával és a táplálásterápia optimalizálásával.

Immunológiai jellemzők az elhúzódó kritikus állapot során

A CCI-betegekben tartós, mérsékelt gyulladás, valamint elhúzódó immunszuppresszió mutatható ki a megbetegedés akut szakaszát követően. A CCI lefolyása során emellett az immunválasz számos ponton aktív gátlás alá kerül, ami nem annyira kifáradásra, mint immunregulációra utal. Ezeket az antiinflammatoricus szabályozási interakciókat szemlélteti a 2. ábra.

A szepszis során a gyulladás kezdeti fellángolása után megváltozik a csontvelői vérképzés. A gyulladás következtében a csontvelői ős- és progenitorsejtek érzékelik receptoraikkal a keringésben megjelenő kóros (patogén-asszociált, illetve szövetkárosodás-asszociált) mintázatot, valamint a felszabaduló proinflammatoricus citokineket (tumornekrózis-faktor, interleukin-1, interleukin-6, interferon-gamma, granulocita-makrofág kolóniát stimuláló faktor), aminek következtében ún. „sürgősségi myelopoiesis” alakul ki [25]. Ennek során éretlen neutrophil granulocyták jelennek meg, amelyek csökkent aktivitást mutatnak, valamint éretlen, markáns immunszuppresszív hatással bíró sejtek kerülnek túlsúlyba, amelyeket csontvelői immunszuppresszív sejt (MDSC) néven ismerünk. Ezek a sejtek több úton is kifejtik hatásukat. Egyrészt elősegítik a makrofágok antiinflammatoricus módosulását, gátolják a T- és 'natural killer' (NK-) sejtek aktivitását, továbbá a dendritikus sejtek antigénprezentációját [26, 27].

Humán vizsgálatokban is igazolódott, hogy az emelkedett MDSC-szám összefüggést mutat a kedvezőtlen kimenetellel, valamint a szekunder infekciók előfordulásával [28, 29]. Az MDSC-populáció jelentősége nem csak szepszisben ismert. Immunszuppresszív szerepük daganatprogresszió, krónikus gyulladással járó kórképek,



2. ábra

Az elhúzódó kritikus állapot során szerepet játszó főbb immunsejt-interakciók. A patogénekből és a szövetkárosodásból származó jelek aktiválják a veleszületett immunrendszer elemeit, ami gyulladást okoz, továbbá az antigénprezentáló sejteken keresztül aktiválja az adaptív immunrendszert (T-, valamint B-sejteket). Az elhúzódó gyulladás során myeloid szuppresszor sejtek jelennek meg, amelyek gátolják a monocytákat, NK-sejteket, dendritikus sejteket. Emellett az aktiválódó regulátoros T-sejtek szintén gátolják több ponton az immunrendszer aktivitását

Breg = regulátoros B-lymphocyta; DAMP = szövetkárosodáshoz társult molekuláris mintázat; Dent = dendritikus sejt; M1 = makrofág (klasszikus); M2 = makrofág (alternatív); MDSC = csontvelői immunszuppresszív sejt; Mo = monocyta; Neu = neutrophil granulocyta; NK = természetes ölősejt; PAMP = patogénasszociált molekuláris mintázat; TGF = transzformáló növekedési faktor; TNF = tumornekrózis-faktor; Treg = regulátoros T-lymphocyta

autoimmun betegségek, obesitas, sőt terhesség esetén is vizsgálat tárgyát képezi [30].

A monocyták és makrofágok a fagocitózis és az anti-génprezentáció révén szerepet játszanak a kórokozók elleni védekezésben, valamint a gyulladás és a szöveti regeneráció szabályozásában is. A környezeti ingerektől függően a makrofágok klasszikus (M1), illetve alternatív (M2) aktivációra is képesek. Ezt a jelenséget az irodalom M1-, illetve M2-polarizáció néven tárgyalja. Az M1-makrofágok proinflammatoricus hatásúak, míg az M2-makrofágok antiinflammatoricus hatással bírnak [31]. A monocyták csökkent HLA-DR-expressziója és a programozott sejthalál ligand-1 fokozott kifejeződése a szepszis kedvezőtlen kimenetelének prediktorai [32]. Emellett proinflammatoricus M1-makrofágok és antiinflammatoricus M2-makrofágok is megjelennek [33]. Humán vizsgálatokban szepszist követően az NK-sejtek csökkenését írták le, amely kifejezettebb volt Gram-negatív infekciók esetén. Emellett a csökkent NK-sejtszám összefüggést mutat a lélegeztetéshez társuló tüdőgyulladás, valamint a cytomegalovirus-reaktiválódás fokozott kockázatával, amelyek a szepszist követő immuniszfunkció indikátorai [34].

Szepszist követően az adaptív immunitás több szinten történő gátlása szintén megfigyelhető. A csontvelő csökkent lymphocytaképzése és a sejtek fokozott apoptózisa miatt a B- és T-sejtek száma csökken. A túlsúlyba kerülő gátlófaktorok anergiát és kimerülést okoznak [35]. Trauma vagy szepszis során a B-sejteket érintő lymphopenia 6 órán belül elkezdődik, és 28 napig is tarthat. Ezeknek a lymphoid alakoknak a csökkenése mellett a regulátoros B (Breg)- és T (Treg)-sejtek aránya emelkedik [36].

A Treg-sejtek az immuntoleranciában játszanak szerepet. A Treg-sejtek interleukin-10, interleukin-35 és transzformáló növekedési faktor-béta termelésével gátolják a CD4+ T-sejteket, valamint az antigénprezentáló sejteket egyaránt. Ezenkívül az effektor T-sejtek, B-sejtek, valamint myeloid antigénprezentáló sejtek esetében gátló, illetve citotoxikus hatással bírnak. Fokozzák továbbá a makrofágok gyulladáscsökkentő M2-polarizációját. Kritikus állapotú traumás és szeptikus betegeknél a Treg-sejtek túlsúlya összefüggést mutat az állapot súlyosságával, a szekunder infekciók gyakoriságával, valamint a kedvezőtlen kimenetellel [37, 38].

A Breg-sejtek immunosuppresszív természetű sejtek, amelyek különböző jelátviteli utakon keresztül gátolhatják a T-sejteket [39]. Ezenkívül a B-sejtek immunosuppresszív antitesteket, valamint „természetes” antitesteket is képesek termelni. Ezek az antitestek olyan élőlényekben is keletkeznek, amelyek még nem találkoztak idegen antigénnel. Részben saját antigének, részben az evolúció során konzervált, az idegen epitópok ellen irányuló, kis affinitású, széles reaktivitású, keresztreakciót adó, többnyire IgM-, olykor IgG- vagy IgA-típusú antitestek. Ezáltal részben az infekciókkal szembeni azonnali védekezést, részben az apoptózist elszenvedő sejtek eliminálását segítik elő, gátolva közben a túlzott gyulladás kiala-

kulását, így immunregulációs szerepük is van [40]. Az intravénás immunglobulin gátló hatást fejt ki T-sejtekre, B-sejtekre, valamint monocytákra nézve, továbbá Treg-sejt-expanziót okoz [41].

A saját sejttermelékekre adott kontrollált, lassú és elhúzódó immunválasz a „fiziológiai autoimmunitás” része. Ez minden egészséges szervezet számára fontos, hiszen a károsodott vagy az apoptózis során elpusztult sejtek eliminációja nélkülözhetetlen a normális regeneráció biztosításához. Szeptikus sokk vagy egyéb, kritikus állapotot okozó akut betegség után számos, sérült sejt belüli és sejtek közötti törmelék marad hátra, amelyeket az autoimmunitás résztvevőinek fel kell ismerniük, és eliminálniuk kell. Lehetséges, hogy a PIICS kialakulásában ez a folyamat is szerepet játszik, amely egy adaptív természetes reakció része.

Külső tényezők szerepe

Az előbbieken részletezett belső tényezők mellett számos külső faktor is szerepet játszik a CCI kialakulásában (2. táblázat). A fejlődő intenzív terápiás ellátás – mely lehetővé teszi, hogy mind több beteg túlélje az akut betegséget – önmagában számos iatrogén tényezővel hozzájárul a CCI kialakulásához. A szedáció, a lélegeztetés, a dialíziskezelés és az invazív eszközök használata, az antibiotikumok és egyéb antimikrobás szerek alkalmazása, a szteroidkezelés rövid és hosszú távú hatásai, a táplálás jelentősége kiemelt példák ezek közül [2, 7].

Gépi lélegeztetés

Az elhúzódó lélegeztetési igény kialakulása mögött számos ok áll: a sérült tüdőnek megváltozik a mechanikája, ventilációs-perfúziós tulajdonságai, romlik a gázcsere. Ezekhez az okokhoz hozzájárulnak a gyógyszeres kezelésnek (ld. szedatív gyógyszerek alkalmazása), a folyadék-akkumulációnak, a malnutritiónak és a neuromyopathiának a hatásai a tudatzavar és az izomgyengeség kialakulásával, valamint az ismétlődő nosocomialis infekciók [2, 7]. Az elhúzódó gépi lélegeztetést követő leszoktatás számos nehézségbe ütközhet. A siker kulcsa a gépi lélegeztetés okainak megoldása mellett a komplex interdiszciplináris terápiában rejlik; a gépi lélegeztetés invazivitásának fokozatos csökkentése mellett komplex légzési és az izomerő fejlesztését célzó fizioterápia szükséges. Ugyanakkor minden erőfeszítés ellenére a betegek egy jelentős része (egyes források szerint akár negyede) többszöri kísérlet ellenére sem jut el a lélegeztetőgépről való leszoktatásig [2].

Folyadékgyengesúly, vesepótló kezelés

Az intenzív osztályon kezelt kritikus állapotú betegek számára a megfelelő folyadékgyengesúly biztosítása kiemelt jelentőséggel bír. A folyadékhiány szöveti hypoper-

fusio, míg a túlzott folyadékakkumuláció ödéma kialakulása révén vezethet szervkárosodáshoz. Szeptikus sokk esetén a primer betegellátás során alkalmazott folyadékterápia rendszerint pozitív folyadékkegyensúlyt eredményez [42]. Oliguriával járó akut vesekárosodás esetén a folyadéktöbblet csökkentésére a konzervatív terápián túl dialíziskezelés válhat indokolttá. A vesepótló kezelés előtti folyadékakkumuláció mértéke kedvezőtlen 90 napos túléléssel áll összefüggésben, míg a megfelelő dialízissel elért negatív folyadékkegyensúly javítja a kimenetelt [43, 44]. A dialíziskezelés időzítése, a megfelelő kezelési mód kiválasztása és a folyadékékvétel optimális kormányzása a hosszú távú szervkárosodás és így a CCI kialakulása és kimenetele miatt is fontos [45]. Az intenzív osztályon a dialízis időtartama és intenzitása szempontjából a folyamatos vesepótló kezelés és az intermittáló dialízis között választhatunk. A kritikus állapotú beteg ellátásának kezdetén tapasztalt nagyobb hemodinamikai instabilitás, súlyosabb akut betegség (magasabb SOFA-pontszám), nagyobb mértékű folyadékakkumuláció, illetve az esetleges koponyaűri nyomásfokozódás esetén a folyamatos vesepótló kezelés kedvezőbb kimenetelt biztosít [46]. Ennek hátterében a folyadékterek és az ozmotikus eltérések fokozatos, de folyamatos korrekciója áll. Egyéb esetben az intermittáló kezelési mód kedvezőbb lehet a páciens ébresztése, mobilizálása, fizioterápiája és ápolása szempontjából [47]. A dialízissel végzett túlzott folyadékékvétel kezelés alatti hypotóniához és következményes hypoperfúzióhoz vezethet, ez a veseregeneráció és a renalis kimenetel miatt kerülendő. Intermittáló kezeléseknél, mivel rövidebb idő alatt történik a tervezett napi folyadékékvétel, ennek rizikója fokozott lehet. Folyamatos vesepótló kezelés esetén a folyadékékvétel optimális intenzitása (1,01–1,75 ml/kg/h között tartott elvétel) kedvezőbb hosszú távú kimenetelt biztosíthat [45].

Agyi diszfunkció, gyógyszerhatások

Az agyi diszfunkció, leginkább kóma vagy delírium képeiben, gyakori probléma ennél a betegcsoportnál. Számos ok – infekció, elektroliteltérések, hypoxia – mellett a szedatív gyógyszerek alkalmazása is jelentős szerepet játszik a kialakulásában. Ez a hatás a gyógyszeradagolás idejével mind kifejezettebbé válik [48]. A szedatív szerek – együtt a megváltozott környezettel (mesterséges fényviszonyok, folyamatosan zajló éjszakai betegellátás stb.) – alapvető szerepet játszanak a cirkadián ritmus felborulásában [49]. Emellett az elhúzódó szedatív kezelés tartós immobilizációt idéz elő, ezért nagyban hozzájárul az immobilizáció okozta izomvesztéssel és a rehabilitáció késlekedésével az elhúzódó izomgyengeség kialakulásához és a tartós lélegeztetési igény fennmaradásához [23].

Az előzőek mellett a kritikus állapotú betegeknél alkalmazott kortikoszteroid-kezelés is hozzájárulhat a CCI kialakulásához. A kortikoszteroid-terápia indikációja lehet a szeptikus sokk hemodinamikai támogatása, a

szisztémás gyulladáshoz vezető folyamat mérséklése, krónikus bronchitis vagy autoimmun folyamat kezelése. A tartós kortikoszteroid-kezelésnek számos mellékhatása lehet: hyperglykaemia, ödémaképződés, immunszuppresszió, megnövekedett delíriumkockázat és az intenzív osztályos kezeléshez társuló izomgyengeség [21].

Nosocomialis infekciók, antibiotikum-kezelés

A kritikus állapotú betegek jelentős hányada részesül antimikrobiális kezelésben, a leggyakrabban antibiotikum-terápiában. Az intenzív osztályon kezelt betegek több okból is nagy infekcióveszélynek vannak kitéve, és ez fokozottan igaz CCI esetén. Az invazív eszközök alkalmazása, a nem megfelelő antibiotikumhasználat, a malnutritio és a külső eredetű hyperglykaemia mind hozzájárulnak az infekciókra való fokozott fogékonysághoz. Ezt súlyosítja az intenzív osztályokon jellemző multirezisztens kórokozók jelenléte. A lélegeztetéssel összefüggő pneumonia és a nosocomialis véráram- és húgyúti fertőzések ismételt szeptikus 'shub'-ok kialakulásával hozzájárulnak az CCI progressziójához. Gyakran kerül sor elhúzódó antibiotikumkezelésre, valamint ismételt szeptikus 'shub'-ok kapcsán újabb és újabb antibiotikumkúrákra, melyek súlyosítják mind a rezisztens kórokozók, mind a toxikus mellékhatások megjelenését. Mindezek miatt az infekciókontroll mind nagyobb hangsúlyt kap a mindennapi intenzív osztályos ellátásban, és sikeressége az ellátás minőségének fontos indikátora [2, 48].

Metabolikus kisiklások, a táplálás szerepe

A CCI során fokozott fehérjelebontás mellett nő a sejt-szintű fehérjefelhasználás, csökken az albuminszintézis, ami a folyadéktöltéssel együtt jellegzetesen hypooncoticus állapothoz és ödémaképződéshez, valamint az izomtömeg csökkenéséhez vezet. A kritikus állapothoz társuló megemelkedett nyugalmi energiafelhasználás és a csökkent kalóriabevétel tovább súlyosítja a katabolizmust. A tartós alul- vagy túltápláltság olyan káros következményekhez vezet, mint a nem megfelelő sebgyógyulás, fokozott infekciós fogékonyság, izomgyengeség, elhúzódó ápolási igény és fokozott morbiditás és mortalitás [3]. A malnutritio nemcsak az akut megbetegedések leküzdésében fontos tényező, hanem olyan megterhelések kapcsán is, mint a posztoperatív állapot. Egy hazai, 1556 beteg bevonásával járó prospektív vizsgálatban a perioperatív tápláltsági állapotot mérték fel tumorműtétek során. A hasnyálmirigy-, valamint a tápcsatornát érintő műtétre váró betegnél észlelték a legsúlyosabb alultápláltságot. A malnutritio az előrehaladott tumoros folyamattal, valamint a szövődeményekkel is összefüggésben állt [50]. Alapvető fontosságú felmérni a tápláltsági állapotot, különös tekintettel a makro- és mikrotápláltságra.

anyag-hiányra. Napjainkban mind nagyobb hangsúly kerül a megfelelő táplálásterápiára. A mai napig arany standard az indirekt kalorimetrián alapuló táplálás, a megfelelő makronutriens-bevitel mellett azonban fokozott figyelmet kell fordítani a kielégítő mikronutriens-ellátottságra is. Emellett, felmérve a beteg állapotát (például felszívódási zavar, gyomorürülési zavar, sebészi beavatkozás stb.), különös figyelmet igényel a legkedvezőbb táplálási módnak, lehetőség szerint a korai enterális táplálásnak a megkezdése. Emellett nagy hangsúly fektendő a megfelelő glykaemiás kontrollra [3].

Premorbid funkcionális állapot, a korábbi betegségek szerepe

A beteg intenzív osztályos felvételét indokló akut állapot nem az egyetlen meghatározó tényező a CCI kialakulása és várható lefolyása szempontjából (3. táblázat). Az akut megbetegedés előtti fokozott esendőség meghatározza az intenzív osztályos túlélés esélyeit, különösen elhúzódó kórházi kezelés, invazív gépi lélegeztetés esetén [51, 52]. Egy Ausztráliában és Új-Zélandon végzett vizsgálatban a súlyosabb esendőség fokozatosan romló túléléssel, emellett nagyobb delíriumkockázattal, hosszabb intenzív osztályos ápolási idővel és későbbi ápolási osztályra kerüléssel járt együtt [53]. Az akut betegség súlyosságára adjusztálva az esendőség nagy szignifikanciával jósolta meg a kimenetelt még az 50 év alatti korosztályban is. Az esendőség olyan mutató, amely egyszerre méri fel a páciens idegrendszeri, mozgásszervi állapotát, valamint cardiopulmonalis terhelhetőségét, amely az akut betegség súlyosságától és az életkortól függetlenül meghatározza a rehabilitálhatóságot és az elérhető későbbi életminőséget. Különösen fontos ez azért, mert a szeptikus állapotot túlélők között akár 6 hónappal később is csökkent terhelhetőség és rosszabb funkcionális állapot mutatható ki CCI kialakulása esetén [54].

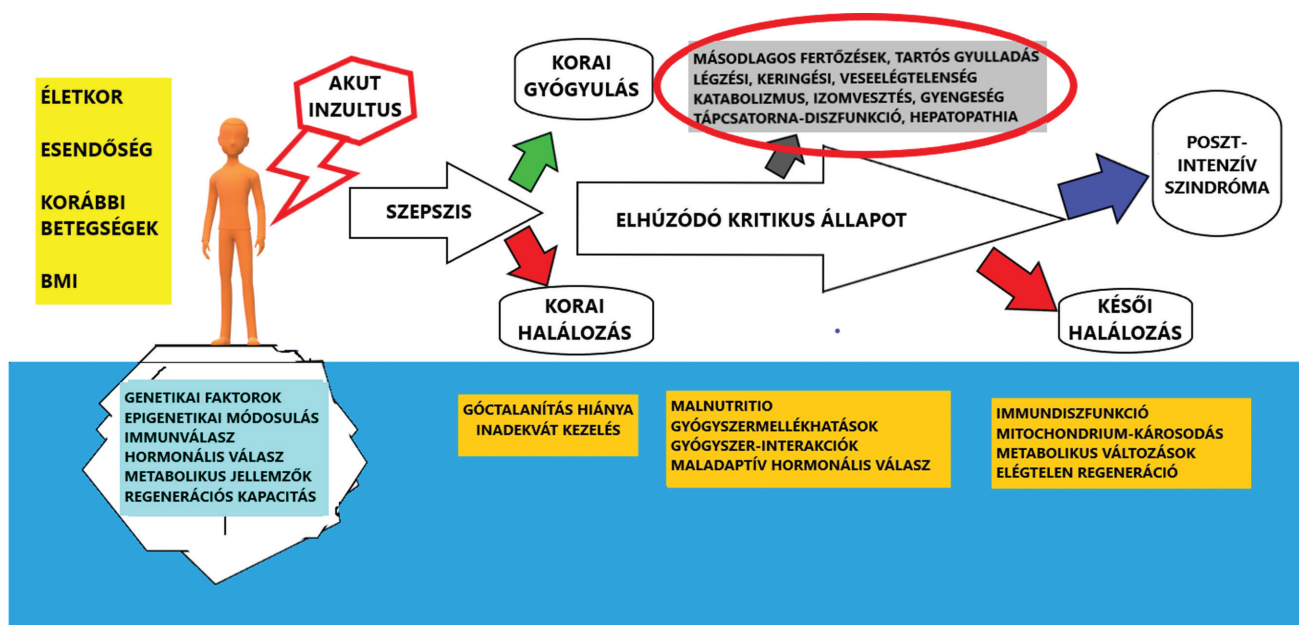
3. táblázat | Az elhúzódó kritikus állapot kialakulásában és lefolyásában szerepet játszó legfontosabb tényezők

Premorbid állapot	Esendőség, életkor Krónikus irreverzibilis szervkárosodás, senyvesztő betegség
Akut betegségből adódó ok	Lassan gyógyuló betegség A góctalanítás hiánya Akut inkurábilis, inoperábilis állapot
Intrinszik okok	Malnutritio Endocrinopathia, immunszuppresszió Izomgyengeségből adódó rehabilitációs nehézség (weaning failure)
Rendszerproblémák	A 'step-down unit'-ok, rehabilitációs részlegek hiánya A palliatív ellátás hiányosságai Nem reális elvárások a beteg életkilátásairól

Ezzel egybehangzó az a megfigyelés, amely szerint hasi origójú szeptikus állapot miatt kezelt betegek körében a sarcopenia kedvezőtlenebb kimenetellel jár együtt [55]. A sarcopenia progresszív, generalizált vázizombetegség, mely az izomtömeg fogyásával és az izomfunkció romlásával jár együtt, számos szövődmenyt és rossz prognózist okoz. A krónikus betegségek, kórházi ápolás miatt kialakuló formája ún. szekunder sarcopenia. Ez a primer formával ellentétben nem idősebb életkorhoz kötötten fordul elő, hanem azonosítható kiváltó ok (például tartós immobilizáció, gyulladás stb.) miatt alakul ki [56]. Egy 263 szeptikus beteg elemzésével végzett vizsgálat során nem önmagában a sarcopenia, hanem az azt okozó krónikus vesebetegség, valamint a tumoros alapbetegség mint senyvesztő folyamatok voltak a halálozás független kockázati tényezői [55].

Egy 2012 és 2014 között a kanadai Albertában, 12 intenzív osztály bevonásával végzett multicentrikus obszervációs vizsgálatban, amelyet 17 783 beteg bevonásával végeztek, arra a következtetésre jutottak, hogy az akut betegség súlyosságát jelző tényezők 9 nap után kevésbé jelzik a kimenetelt, mint a páciens krónikus állapotának jellemzői. Az átmeneti periódus 5–21 nap közé esett alcsoportonként. A 65 évnél idősebb betegek, valamint a sebészeti indikációval felvett betegek átmenete később következett be, mint a fiatalabb (9 nap után), belgyógyászati (7 nap) betegcsoporté. Felmerül a kérdés: CCI esetében melyik a meghatározóbb, a krónikus állapot, illetve megbetegedések vagy az akut folyamat súlyossága [57]?

A páciens korábbi betegségei és funkcionális állapota mellett a fertőzés góca is informatív lehet a kimenetel, valamint a kórlefordulás szempontjából. Egy sebészeti intenzív osztályokon végzett, 316 beteg bevonásával járó vizsgálatban összehasonlították a hasi, a pulmonalis, a lágyszív-, az urogenitalis és a vascularis fertőzéseket. Hasi góc esetén elhúzódó gyulladással, immunszuppresszióval, szervi elégtelenséggel kellett számolni, a CCI kialakulásának gyakorisága 37%, az 1 éves halálozása 30% volt. A tüdőeredetű góc túlnyomórészt kórházban szerzett tüdőgyulladásnak felelt meg, és az érintettek 86%-a gépi lélegeztetést igényelt. A pneumoniás betegeket hasonló gyulladással és szervelégtelenség jellemezte, kevésbé elhúzódó immunszuppresszióval; a CCI gyakorisága 54% volt, az 1 éves halálozása 32%. A lágyszív-infekciók esetében 23%-ban alakult ki CCI, és az 1 éves mortalitás 13% volt. Az urogenitalis fertőzések esetében a CCI kialakulása és az 1 éves mortalitás is 10% volt. A vascularis eredetű szepszis miatt kezelt betegek között több idősebb, társbetegséggel rendelkező férfi beteg volt, a kezdeti időszakban is meglévő immundiszfunkcióval és tartós szervkárosodással. Ez a populáció bírt a legkedvezőtlenebb, 1 éves mortalitással (57%), a CCI kialakulásának gyakorisága 38% volt. Ebben a vizsgálatban a CCI kritériuma a 14 napot elérő, szervi elégtelenséggel társuló intenzív osztályos kezelés volt [58].



3. ábra | Az elhúzódó kritikus állapot okai, lefolyása és lehetséges kimenetelei
 BMI = testtömegindex

Megbeszélés

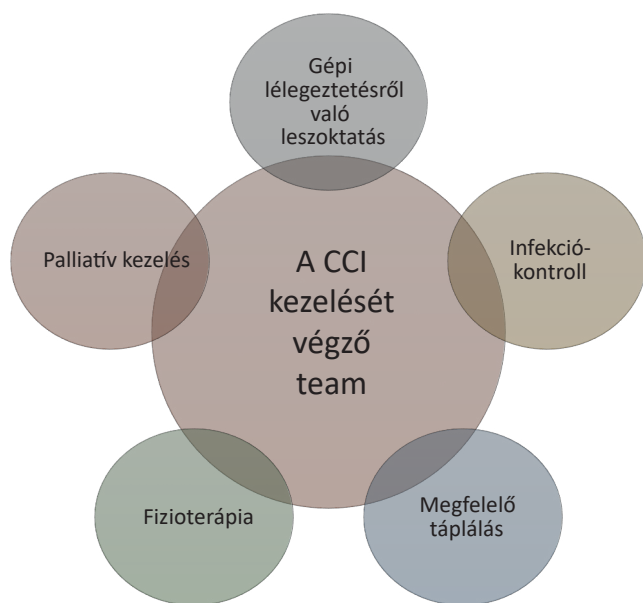
A kórlefolyás idővonalát nézve a folyamat az akut betegséget megelőző, az akut betegség alatti, valamint az azt követően kialakuló elhúzódó szövődmények időszakára bontható. Az akut kórlefolyás lehet szepszis vagy egyéb olyan noxa, amely szisztémás gyulladást okoz (trauma, sebészeti beavatkozás, égés). Felmerül a kérdés, hogy a beteg anamnézisének, illetve premorbid állapotának ismeretében megjósolható-e az akut betegség, illetve a késői szövődmények kimenetele. A betegség akut szakaszában kérdés az, hogy miért és hogyan alakulnak ki az immunrendszer, a hormonrendszer és az anyagcsere szövődményekhez vezető változásai. A perzisztáló gyulladás hátterében a megfelelő góctalanítás hiánya vagy a patogének lassú eliminációja is állhat az infekció lokalizációja vagy kiterjedése miatt. Az is lehetséges azonban, hogy kórokozótól függetlenül a saját antigének által okozott inger és azok kontrollja okoz elhúzódó gyulladást választ és – a túlzott reakció elkerülése miatt – immun-suppressziót. A CCI okait és lefolyását a 3. ábra szemlélteti [59].

A CCI-beteg kezelése összetett feladat, melynek során a hangsúly az átfogó, kiterjedt, multidiszciplináris megközelítésen alapul. A CCI-ra jellemző kedvezőtlen kimenetel, a hosszas intenzív osztályos kezelésből adódó költségek és erőforrás-felhasználás miatt elsődleges cél a CCI kialakulásának megelőzése, kialakult klinikai szindróma esetén pedig annak hatékony kezelése [48].

Mindenekelőtt alapvetően fontos a páciens premorbid állapotának és várható reális életkilátásainak mérlegelése alapján racionális terápiás cél és terv megfogalmazása. Számos faktor ismert, amely összefüggésbe hozható a

CCI kialakulásával és kedvezőtlen kimenetelével. Ugyanakkor sok, egyelőre nem ismert tényező van a felszín alatt, amelyek feltárása és befolyásolása lehetőséget jelent a CCI diagnosztikájában, prognosztikájában, az individuális terápia kialakításában.

A CCI megelőzésében és kezelésében nem hangsúlyozható eléggé a multidiszciplináris szemléletű, teamként végzett gyógyító tevékenység jelentősége. Ennek kiemelt része a gépi lélegeztetésről történő hatékony leszoktatás céljából protokollok bevezetése. Ugyanakkor a gépi leszoktatás sikerességének feltétele a megfelelő táplálásterápia és fizioterápia, valamint szedatoinanalgetikus kezelés segítségével az izomgyengeség megelőzése és kezelése és a kognitív funkciók megőrzése. Mindezek mellett a komplikációk (például nosocomialis infekciók, decubitus stb.) kialakulásának megelőzése is sarkalatos tényező, hisz ezek önmagukban a kritikus állapothoz és az intenzív osztályos tartózkodás meghosszabbodásához vezetnek. Fontos kiemelni, hogy a klinikusnak a terápiás tevékenység mellett ugyanolyan jelentőségű feladata szükség esetén a megfelelő palliatív ellátás biztosítása. Ennek elengedhetetlen részét képezi a beteggel és a családdal történő őszinte, folyamatos, átlátható és empátikus kommunikáció a várható prognózisról és a reálisan elérhető célokról [11]. Mindezek megvalósításában a multidiszciplináris team tagjaként a kezelőorvos, ápoló, fizioterapeuta, laboratóriumi szakember, klinikai gyógyszerész, infektológus, mikrobiológus és pszichológus részvétele elengedhetetlen, valamint kiemelt fontosságú a racionális antibiotikumhasználat és a megfelelő, protokollok alapján vezetett infekciókontroll alkalmazása (4. ábra).



4. ábra | Az elhúzódó kritikus állapot terápiajának lehetőségei

A betegellátó rendszer jellegzetességeiből adódó okok miatt is elhúzódhat az intenzív osztályon történő kezelés. Az egyik ok lehet a szubintenzív és emelt szintű rehabilitációs osztályok hiánya, amely miatt a beteg ellátását az intenzív osztálynak kell felvállalnia. Másik ok lehet, ha elhúzódó palliatív ellátás történik az intenzív osztályon. Harmadik ok lehet, ha az ellátószemélyzet irreális elvárásokat támaszt a beteg gyógyulásával kapcsolatban. Ezáltal a meggyógyulni nem tudó, de életben tartott beteg az intenzív osztályon „ragad”. Ezek a tényezők olyan erőforrás-, pszichés és anyagi terhelést jelentenek, amelyből sem a beteg, sem a hozzátartozók nem profitálnak.

Következtetés

A CCI komplex és csak részben körülírt klinikai szindróma, a betegek racionális ellátásához sok körülményt kell még tisztázni. A jelenleg legerjedtebb, a kezelési, illetve lélegeztetési napok számán alapuló definíció mesterseges, nem a jellegzetes kóreléttani folyamatokon alapuló etiológiai megközelítés, így nem a klinikai probléma lényegét megfogó meghatározás, amelynek létjogosultságát praktikus mindennapi alkalmazhatósága adja. A CCI kezelése az akut kritikus állapot megfelelő menedzselésével, optimálisan a prevencióval kezdődik. Emellett a fent részletezett alappillérek alapján esetleges immunológiai, hormonális és egyéb szervrendszereket célzó terápiás lehetőségek feltárása céljából további vizsgálatokra van szükség. A következő években a népesség öregedése és az akut kritikus állapot kezelési lehetőségeinek folyamatos fejlődése a CCI prevalenciájának további növekedését vetíti előre, így megállapítható, hogy a CCI nagy és növekvő, ugyanakkor potenciálisan mérsékelhető morbiditási, mortalitási és gazdasági terhet jelentő szindróma [5].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. L. K., K. I. K., K. G. B.: Irodalomkutatás, a kézirat megszövegezése, vizualizáció. G. E., K. V., H.-K. E.: A kézirat revíziója és szerkesztése. K. G. B., H. Cs. Gy., G. J.: Konceptualizáció. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care* 1985; 30: 339–347.
- [2] MacIntyre NR. Chronic critical illness: the growing challenge to health care. *Respir Care* 2012; 57: 1021–1027.
- [3] Schulman RC, Mechanick JI. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome. *Respir Care* 2012; 57: 958–977.
- [4] Brummel NE, Girard TD, Pandharipande PP, et al. Prevalence and course of frailty in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2020; 48: 1419–1426.
- [5] Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002; 18: 461–476.
- [6] Bagshaw SM, Stelfox HT, Iwashyna TJ, et al. Timing of onset of persistent critical illness: a multi-centre retrospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2018; 44: 2134–2144.
- [7] Desarmenien M, Blanchard-Courtois AL, Ricou B. The chronic critical illness: a new disease in intensive care. *Swiss Med Wkly* 2016; 146: w14336.
- [8] Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, et al. Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Front Immunol*. 2018; 9: 1511.
- [9] Loss SH, Nunes DS, Franzosi OS, et al. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29: 87–95.
- [10] MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, et al. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 2005; 128: 3937–3954.
- [11] Nelson JE, Cox CE, Hope AA, et al. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 446–454.
- [12] Marchioni A, Tonelli R, Sdanganelli A, et al. Prevalence and development of chronic critical illness in acute patients admitted to a respiratory intensive care setting. *Pulmonology* 2020; 26: 151–158.
- [13] Van den Berghe G. On the neuroendocrinopathy of critical illness. Perspectives for feeding and novel treatments. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194: 1337–1348.
- [14] Kahn JM, Le T, Angus DC, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med*. 2015; 43: 282–287.
- [15] Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, et al. Epidemiology of chronic critical illness in Japan: a nationwide inpatient database study. *Crit Care Med*. 2021; 49: 70–78.
- [16] Darden DB, Brakenridge SC, Efron PA, et al. Biomarker evidence of the persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS) in chronic critical illness (CCI) after surgical sepsis. *Ann Surg*. 2021; 274: 664–673.
- [17] Téblick A, Langouche L, van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr Connect*. 2019; 8: R131–R143.
- [18] Tavares M, Pang P, Laribi S, et al. Time course of dyspnea evolution in the emergency department: results from the URGENT dyspnea survey. *Crit Care* 2009; 13(Suppl 1): P1.
- [19] Boonen E, van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 1569–1582.

- [20] Korompeli A, Muurlink O, Kavrochorianou N, et al. Circadian disruption of ICU patients: a review of pathways, expression, and interventions. *J Crit Care* 2017; 38: 269–277.
- [21] Young A, Marsh S. Steroid use in critical care. *BJA Educ*. 2018; 18: 129–134.
- [22] Taylor BE, Buchman TG. Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 438–444.
- [23] Marchioni A, Fantini R, Antenora F, et al. Chronic critical illness: the price of survival. *Eur J Clin Invest*. 2015; 45: 1341–1349.
- [24] Wang W, Xu C, MA X, et al. Intensive care unit-acquired weakness: a review of recent progress with a look toward the future. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 559789.
- [25] Fenner BP, Darden DB, Kelly LS, et al. Immunological endotyping of chronic critical illness after severe sepsis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 7: 616694.
- [26] Schrijver IT, Théroude C, Roger T. Myeloid derived suppressor cells sepsis. *Front Immunol*. 2019; 10: 327.
- [27] Consonni FM, Porta C, Marino A, et al. Myeloid-derived suppressor cells: ductile targets in disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 949.
- [28] Uhel F, Azzaoui I, Grégoire M, et al. Early expansion of circulating granulocytic myeloid-derived suppressor cells predicts development of nosocomial infections in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196: 315–327.
- [29] Mathias B, Delmas AL, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock. *Ann Surg*. 2017; 265: 827–834.
- [30] Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age. *Nat Immunol*. 2018; 19: 108–119.
- [31] Rasheed A, Rayner KJ. Macrophage responses to environmental stimuli during homeostasis and disease. *Endocr Rev*. 2021; 42: 407–435.
- [32] Leijte GP, Rimmelé T, Kox M, et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit Care* 2020; 24: 110.
- [33] Theodorakis E, Diamantaki E, Tsatsanis C, et al. Macrophage phenotype in sepsis immunosuppression. *Crit Care* 2015; 19(Suppl 1): P44.
- [34] Guo Y, Patil NK, Luan L, et al. The biology of natural killer cells during sepsis. *Immunology* 2018; 153: 190–202.
- [35] Dong X, Liu Q, Zheng Q, et al. Alterations of B cells in immunosuppressive phase of septic shock patients. *Crit Care Med*. 2020; 48: 815–821.
- [36] Bergmann CB, Beckmann N, Salyer CE, et al. Lymphocyte immunosuppression and dysfunction contributing to persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS). *Shock* 2021; 55: 723–741.
- [37] Gupta DL, Bhoi S, Mohan T, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with post traumatic sepsis. *Cytokine* 2016; 88: 214–221.
- [38] Conway Morris A, Datta D, Shankar-Hari M, et al. Cell-surface signatures of immune dysfunction risk-stratify critically ill patients: INFECTION study. *Intensive Care Med*. 2018; 44: 627–635.
- [39] Klinker MW, Lundy SK. Multiple mechanisms of immune suppression by B lymphocytes. *Molecular Med*. 2012; 18: 123–137.
- [40] Maddur MS, Lacroix-Desmazes S, Dimitrov JD, et al. Natural antibodies: from first-line defense against pathogens to perpetual immune homeostasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020; 58: 213–228.
- [41] Maddur MS, Trinath J, Rabin M, et al. Intravenous immunoglobulin-mediated expansion of regulatory T cells in autoimmune patients is associated with increased prostaglandin E2 levels in the circulation. *Cell Mol Immunol*. 2015; 12: 650–652.
- [42] Malbrain ML, Martin G, Ostermann M. Everything you need to know about dereuscitation. *Intensive Care Med*. 2022; 48: 1781–1786.
- [43] Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012; 16: 11–17.
- [44] Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. An observational study fluid balance and patient outcomes in the randomized evaluation of normal vs. augmented level of replacement therapy trial. *Crit Care Med*. 2012; 40: 1753–1760.
- [45] Wald R, Beaubien-Souligny W, Chanchlani R, et al. Delivering optimal renal replacement therapy to critically ill patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2022; 48: 1368–1381.
- [46] Truche AS, Darmon M, Bailly S, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 1408–1417.
- [47] Gaudry S, Grolleau F, Barbar S, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies. *Crit Care* 2022; 26: 93.
- [48] Maguire JM, Carson SS. Strategies to combat chronic critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 480–487.
- [49] Jobanputra AM, Scharf MT, Androulakis IP, et al. Circadian disruption in critical illness. *Front Neurol*. 2020; 11: 820.
- [50] Kollár D, Benedek-Tóth Z, Drozgyik A, et al. Perioperative nutritional state as a surgical risk in oncologic patients. [A perioperatív tápláltsági állapot mint kockázati tényező az onkológiai sebészetben.] *Orv Hetil*. 2021; 162: 504–513. [Hungarian]
- [51] Turcotte LA, Zalucky AA, Stall NM, et al. Baseline frailty as a predictor of survival after critical care: a retrospective cohort study of older adults receiving home care in Ontario, Canada. *Chest* 2021; 160: 2101–2111.
- [52] Silva-Obregón JA, Quintana-Díaz M, Saboya-Sánchez S, et al. Frailty as a predictor of short- and long-term mortality in critically ill older medical patients. *J Crit Care* 2020; 55: 79–85.
- [53] Darvall JN, Bellomo R, Paul E, et al. Routine frailty screening in critical illness: a population-based cohort study in Australia and New Zealand. *Chest* 2021; 160: 1292–1303.
- [54] Gardner AK, Ghita GL, Wang Z, et al. The development of chronic critical illness determines physical function, quality of life, and long-term survival among early survivors of sepsis in surgical ICUs. *Crit Care Med*. 2019; 47: 566–573.
- [55] Baggerman MR, van Dijk DP, Winkens B, et al. Muscle wasting associated co-morbidities, rather than sarcopenia are risk factors for hospital mortality in critical illness. *J Crit Care* 2020; 56: 31–36.
- [56] Pár A, Hegyi JP, Váncsa Sz, et al. Sarcopenia – 2021. Pathophysiology, diagnosis, therapy. [Sarcopenia – 2021. Patofiziológia, diagnózis, terápia.] *Orv Hetil*. 2021; 162: 3–12. [Hungarian]
- [57] Bagshaw SM, Stelfox HT, Iwashyna TJ, et al. Timing of onset of persistent critical illness: a multi-centre retrospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2018; 44: 2134–2144.
- [58] Stortz JA, Cox MC, Hawkins RB, et al. Phenotypic heterogeneity by site of infection in surgical sepsis: a prospective longitudinal study. *Crit Care* 2020; 24: 203.
- [59] Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: e422–e436.

(Kópházi Luca Krisztina dr.,
Budapest, Üllői út 78., 1082;
e-mail: kophazi.luca@med.semmelweis-univ.hu)

(Kárpáthi István Keve dr.,
Budapest, Üllői út 78., 1082;
e-mail: karpathi.istvan@med.semmelweis-univ.hu)