

Sepsa

istotny problem medycyny XXI w.

Sepsis – medical important problem in 21st century

lek. med. Katarzyna Zygmunt ¹, lek. med. Katarzyna Świtka ¹, lek. med. Agnieszka Skórzak ¹,
lek. med. Renata Malborska ¹, lek. med. Bartłomiej Kulesza ²

¹ staż podyplomowy

² Katedra i Klinika Chirurgii Urazowej i Medycyny Ratunkowej UM w Lublinie

PDF TEXT www.gabinetprywatny.pl

■ **Streszczenie:** Sepsa jest powszechnie występującym problemem oddziałów intensywnej terapii; w latach 2012-2013 dotyczyła 27% pacjentów tych oddziałów. W krótkim czasie doprowadza do wstrząsu septycznego, czyli hipotensji i hipoperfuzji tkanek, a co za tym idzie do niedotlenienia i kwasicy oraz niewydolności wielonarządowej. Jest często diagnozowana u pacjentów przebywających w szpitalu, jako powikłanie zaburzeń odporności, zabiegu operacyjnego i innych. Jest spowodowana zakażeniem zjadliwym drobnoustrojem i odpowiedzią organizmu na to zakażenie. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi w Polsce są bakterie Gram-ujemne, rzadziej gronkowce i paciorkowce oraz grzyby, najczęściej *Candida albicans*. Bardzo ważne jest szybkie rozpoznanie sepsy i niezwłoczne rozpoczęcie leczenia. Do rozpoznania i oceny rokowania służą nam rozszerzone kryteria oraz skale, np. skala Quick SOFA, na podstawie której oceniamy stopień dysfunkcji narządów towarzyszącej sepsie. Przydatna jest również skala SOFA, która pozwala wstępnie wyodrębnić pacjentów wymagających leczenia na OIT. Umiejętność rozpoznania sepsy jest bardzo ważna, ponieważ niezwłoczne rozpoczęcie wstępnego leczenia przeciwwstrząsowego i leczenia antybiotykami decyduje o przeżyciu pacjenta. **Słowa kluczowe:** sepsa, wstrząs septyczny, skala SOFA, intensywna terapia.

■ **Abstract:** Sepsis is a common problem in intensive care units, in 2012-2013 it was diagnosed in 27% of ICU patients in Poland. In a short time it leads to septic shock, or hypotension and hypoperfusion of tissues, and thus to hypoxia, acidosis and multiorgan failure. It is often observed in hospital patients, as a complication after surgical procedures, in patients with impaired immune system etc. It is caused by an infection, and the response of organism to this infection. The most common etiologic factors in Poland are gram-negative bacteria, staphylococci, streptococci and fungi, mostly *Candida albicans*. Quick diagnosis and immediate treatment is essential. We can use sepsis extended criteria and SOFA scale to calculate the severity of organ failure and risk of death. A quick sofa scale is also very useful, to identify patients who require ICU treatment. The ability to recognize sepsis is very important, because the immediate anti-shock treatment and antimicrobial therapy decides on the patient's survival. **Keywords:** sepsis, septic shock, SOFA scale, intensive care.

■ Wprowadzenie

Sepsa jest bardzo istotnym problemem medycyny XXI wieku. To ogólnoustrojowa reakcja spowodowana zakażeniem. Zakażenie jest procesem patologicznym, charakteryzu-

jącym się reakcją zapalną na obecność chorobotwórczych lub potencjalnie chorobotwórczych drobnoustrojów w tkankach, płynach albo jamach ciała, które są w prawidłowych warunkach jałowe [1]. Sepsie może towarzy-

szyc bakteriemia, czyli obecność żywych bakterii we krwi, wiremia (obecność zdolnych do replikacji wirusów we krwi) oraz fungemia (obecność żywych grzybów we krwi). Sepsa może też przebiegać bez żadnego z powyższych stanów. Bakteriemia nie oznacza jeszcze sepsy. W przypadku bakteriemii zazwyczaj nie dochodzi do gwałtownej reakcji organizmu, przebieg jest często bezobjawowy i ustępuje samoistnie. Jeśli jednak dojdzie do zaburzeń układu odpornościowego, wystąpią objawy sepsy i może rozwinąć się wstrząs septyczny oraz dalsze powikłania [2].

■ Nowe definicje, nowe kryteria

W lutym 2016 r. opublikowano nowe definicje dotyczące sepsy i wstrząsu septycznego, zmieniły się również kryteria. Nowe definicje i kryteria koncentrują się na dysfunkcji narządów, zamiast na reakcji zapalnej, ponieważ to stopień niewydolności narządów decyduje o śmiertelności.

Dawna definicja sepsy, czyli ≥ 2 objawy SIRS z towarzyszącym zakażeniem – spotyka się z coraz większą krytyką. Uznano, że reakcja zapalna stanowi tylko jeden z elementów odpowiedzi ustroju na zakażenie i nie jest najważniejszym aspektem tej odpowiedzi; położono nacisk na zaburzenia czynności narządów, zakładając, że te one istotnie wpływają na rokowanie [3]. Nowa definicja brzmi następująco: „zagrożająca życiu dysfunkcja narządowa spowodowana zaburzoną regulacją odpowiedzi ustroju na zakażenie; odpowiedź ta powoduje uszkodzenie tkanek i narządów”; i odpowiada dawnej definicji ciężkiej sepsy.

Do wczesnego wyodrębnienia chorych zagrożonych zgonem możemy się posłużyć skalą Quick SOFA (qSOFA) (tab. 1).

Tabela 1. Skala Quick SOFA

Quick SOFA: ≥ 2 z następujących objawów:

- 1) zaburzenia świadomości
- 2) skurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 100 mm Hg
- 3) częstotliwość oddechów ≥ 22 /min

Do oceny nasilenia dysfunkcji narządów służy skala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*), która ocenia 6 parametrów w skali od 0-5: średnie ciśnienie tętnicze (MAP), wskaźnik natlenienia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), stężenie bilirubiny i kreatyniny w surowicy krwi lub diureza, liczba płytek krwi oraz wynik oceny stanu świadomości według skali Glasgow (tab. 2). Wynik ma wartość predykcyjną względem rokowania i ryzyka zgonu. W celu szybkiego obliczenia wyniku możemy skorzystać z prostego kalkulatora [4]. W przeprowadzonym w 2001 r. badaniu dotyczącym korelacji wyniku skali SOFA z ryzykiem zgonu ustalono, że początkowy lub najwyższy wynik > 11 lub średni wynik > 5 korelował ze śmiertelnością na poziomie 80%. Analizując trendy zmiany wyniku SOFA przez pierwsze 96 godz. pobytu na OIT (Oddziale Intensywnej Terapii) uzyskano następujące wyniki: u chorych, u których wskaźnik wzrósł, śmiertelność wynosiła 50%, u tych, u których nie zmienił się – 27-35%, a u tych pacjentów, u których zmalał – poniżej 27% [5].

■ Epidemiologia

Szacuje się, że w ciągu roku sepsa występuje u 20-30 mln ludzi na świecie. Częstość występowania ciężkiej sepsy na OIT w Polsce wynosiła 16% w latach 2004/2005 i 27% w latach 2012/2013 [1]. Obserwujemy systematyczny wzrost częstości sepsy i wstrząsu septycznego u pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii. Wzrost ten

wynika z wielu czynników, takich jak starzenie się populacji, choroby przewlekłe, stosowanie na szeroką skalę antybiotyków, glikokortykosteroidów i innych leków.

■ Etiologia i patogenezę

Rodzaj drobnoustroju nie decyduje o przebiegu sepsy. Obecność drobnoustroju w krwi nie jest warunkiem koniecznym do wystąpienia sepsy. Bakteriemię stwierdzono u 41% chorych z ciężką sepsą na OIT w Polsce. W naszym kraju główną przyczyną są bakterie Gram-ujemne, takie jak *Acinetobacter baumani*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, a nieco rzadziej zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi (*Staphylococcus aureus* i inne gronkowce, paciorkowce). Za kilkanaście procent przypadków ciężkiej sepsy odpowia-

dają zakażenia grzybicze, najczęściej *Candida albicans*. Zakażenie powodujące sepsę może rozpocząć się od stanu zapalnego w różnych narządach, np. jamy brzusznej, układu oddechowego, OUN, układu moczowego, wsierdza, kości i stawów, skóry i tkanki podskórnej. Bardzo ważne jest znalezienie ogniska pierwotnego, które często jest utajone. Jatrogenne czynniki zakażenia to m.in. cewniki i kaniule donaczyniowe, cewniki w pęcherzu moczowym, drenaży, a także wentylacja mechaniczna, żywienie pozajelitowe, przetaczane płyny i preparaty krwi oraz wszczepione protezy i urządzenia. Wystąpieniu sepsy sprzyjają choroby towarzyszące, zaburzenia odporności zarówno pierwotne, jak i wtórne, związane z chemioterapią, sterydoterapią itp., oraz czynniki genetyczne [1].

Tabela 2. Skala niewydolności narządów związanej z sepsą (SOFA)

Narząd lub układ	Wynik				
	0	1	2	3	4
układ oddechowy					
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg [kPa])	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) ^b	< 100 (13,3) ^b
krzepnięcie krwi					
liczba płytek (× 10 ³ /μl)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
wątroba					
bilirubinemia (μmol/l [mg/dl])	< 20 (1,2)	20–32 (1,2–1,9)	33–101 (2,0–5,9)	102–204 (6,0–11,9)	> 204 (12)
układ krążenia					
	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP < 70 mm Hg	dobutamina (jakakolwiek dawka) lub dopamina < 5 ^c	noradrenalina ≤ 0,1 lub adrenalina ≤ 0,1 lub dopamina 5,1–15 ^c	noradrenalina > 0,1 lub adrenalina > 0,1 lub dopamina > 15 ^c
układ nerwowy					
skala śpiączki Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	< 6
nerki					
kreatyninemia (μmol/l [mg/dl])	< 110 (1,2)	110–170 (1,2–1,9)	171–299 (2,0–3,4)	300–440 (3,5–4,9)	> 440 (5,0)
diureza (ml/d)				< 500	< 200

Na podstawie źródła [10].

MAP – średnie ciśnienie tętnicze, PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej, FiO₂ – zawartość tlenu w mieszaninie wdychanych gazów wyrażona w postaci ułamka dziesiątego.

W patogenezie sepsy istotną rolę odgrywają mediatory reakcji zapalnej, które są masowo uwalniane z komórek w odpowiedzi na kontakt z elementami drobnoustroju (np. LPS, elementy strukturalne ściany bakteryjnej, flagelina, DNA bakteryjne itp.). Endotoksyna bakteryjna indukuje odpowiedź organizmu, tzw. odpowiedź ostrej fazy, która zachodzi z udziałem cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), prowadząc do wzrostu ciepłoty ciała i syntezy białek ostrej fazy, np. białka C-reaktywnego, haptoglobiny, α -1-antytrypsyny, fibrynogeny. Spośród komórek biorących udział w SIRS do najważniejszych należy zaliczyć granulocyty obojętnochłonne oraz makrofagi. Wytwarzane przez te komórki endogenne mediato-

ry zapalne (m. in. prozapalne cytokiny, reaktywne związki tlenu, eikozanoidy, tlenek azotu) mogą działać uszkodzająco na komórki gospodarza. Nadmiar tych związków uwalnianych poza komórkę przez pobudzone fagocyty ma istotne znaczenie patologiczne w rozwoju uszkodzeń tkanek i powstawaniu zespołu niewydolności wielonarządowej, który często rozwija się jako powikłanie sepsy [6,9].

■ Rozpoznanie

Sepsę rozpoznajemy na podstawie ogólnoustrojowych objawów klinicznych spowodowanych zakażeniem, korzystając z rozszerzonych kryteriów klinicznego rozpoznawania sepsy (tab. 3).

Tabela 3. Rozszerzone kryteria diagnostyczne i następstwa sepsy

Zakażenie (potwierdzone lub podejrzewane) i niektóre z poniższych kryteriów

parametry ogólne

- temperatura ciała > 38°C lub < 36°C
- tachykardia > 90/min
- *tachypnoë* > 30/min (lub wentylacja mechaniczna płuc)
- nagłe zaburzenia świadomości
- znaczne obrzęki lub dodatni bilans płynowy (> 20 ml/kg/d)
- hiperglikemia (> 7,7 mmol/l [140 mg/dl]) mimo niewystępowania cukrzycy

parametry zapalne

- leukocytoza > 12 000/ μ l lub leukopenia (liczba leukocytów < 4000/ μ l)
- obecność > 10% niedojrzałych postaci neutrofilów
- białko C-reaktywne > 2 odchylenia standardowe od wartości średniej
- prokalcytonina > 2 odchylenia od wartości średniej

parametry hemodynamiczne i perfuzji tkankowej

- obniżone ciśnienie tętnicze (skurczowe < 90 mm Hg, średnie < 70 mm Hg, spadek skurczowego o > 40 mm Hg u osób z nadciśnieniem tętniczym)
- stężenie mleczanu w surowicy > ggn
- opóźnienie powrotu włósniczkowego

pojawiające się i narastające objawy upośledzenia czynności narządów

- hipoksemia (PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg, a jeśli występują pierwotne choroby układu oddechowego < 200)
- ostry skąpomocz (diureza < 0,5 ml/kg/h przez > 2 h przy prawidłowym nawodnieniu)
- zwiększenie kreatyninemia o > 44,2 μ mol/l (0,5 mg/dl) w ciągu 48 h
- zaburzenia hemostazy (liczba płytek < 100 000/ μ l, INR > 1,5, APTT > 60 s)
- stężenie bilirubiny całkowitej w osoczu > 70 μ mol/l (4 mg/dl)
- niedrożność porażenna jelit (niesylszalne szmery perystaltyki)

Na podstawie wytycznych Surviving Sepsis Campaign 2012.

Przed rozpoczęciem podawania antybiotyku należy pobrać próbki do badania mikrobiologicznego, pod warunkiem, że nie opóźni to podania leku > 45 min. Zaleca się pobranie co najmniej dwóch próbek krwi (zarówno na podłoże tlenowe, jak i beztlenowe), w tym jedną poprzez nakłucie żyły, i po jednej próbce z każdej kaniuli naczyniowej. Należy również pobrać próbki z innych lokalizacji, takie jak: mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy, wymaz z rany, płwocinę lub inne wydzieliny, pod warunkiem, że nie opóźni to podania antybiotyku [7]. Zaleca się również niezwłoczne wykonanie badań obrazowych, które pomogą nam zidentyfikować ognisko zakażenia. Dużą rolę odgrywają badania laboratoryjne, służące do oceny wykrywania i nasilenia dysfunkcji narządów oraz oceny nasilenia reakcji zapalnej.

■ Leczenie

Postępowanie w sepsie musi być szybkie, jednocześnie przyczynowe i objawowe. Wczesne postępowanie ujęto w tzw. pakiety za-

dań (tab. 4). Leczenie przeciwdrobnoustrojowe powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszej godziny od wystąpienia sepsy, ma to duże znaczenie w rokowaniu. Zaczynamy od podawania jednego lub dwóch antybiotyków empirycznie. Leczenie należy zmodyfikować po uzyskaniu wyniku posiewu pobranego materiału. Czas leczenia zależy od stanu chorego, występowania powikłań oraz od czynnika etiologicznego zakażenia. Przeważnie powinno wynosić 7-10 dni, a dłużej wtedy, gdy odpowiedź na leczenie jest wolna, występuje ognisko zakażenia, którego nie możemy usunąć, bądź odporność jest upośledzona [1].

Leczenie objawowe zaczynamy od postępowania przeciwwstrząsowego. Dalsze leczenie objawowe stosujemy w zależności od zajętego narządu (tab. 5).

■ Rokowanie

Rokowanie w sepsie zależy od wielu czynników, takich jak stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, odporność pacjenta, ale rów-

Tabela 4. Pakiety zadań według Surviving Sepsis Campaign 2012

W ciągu 3 h:

- 1) oznacz stężenie mleczanów we krwi
- 2) pobierz krew na posiewy (przed zastosowaniem antybiotyków)
- 3) zastosuj antybiotyki o szerokim spektrum działania
- 4) przetocz 30 ml/kg roztworu krystaloidów, jeśli występuje hipotensja lub stężenie mleczanów we krwi wynosi ≥ 4 mmol/l (36 mg/dl).

W ciągu 6 h:

- 5) zastosuj leki obkurczające naczynia (w razie hipotensji niereagującej na wstępną intensywną płynoterapię), aby utrzymać średnie ciśnienie tętnicze (MAP) ≥ 65 mm Hg
- 6) w razie utrzymywania się hipotensji pomimo resuscytacji płynowej (wstrząs septyczny) lub gdy początkowe stężenie mleczanów wynosi ≥ 4 mmol/l (36 mg/dl):
 - a) zmierz OCZ (wartość docelowa ≥ 8 mm Hg; do pomiaru może być przydatne USG)
 - b) jeśli zdecydowano o wprowadzeniu cewnika do żyły szyjnej wewnętrznej lub żyły podobojczykowej, zmierz ScvO₂ (wartość docelowa $\geq 70\%$)^a
- 7) ponownie oznacz stężenie mleczanów, jeśli wyjściowo było zwiększone^b

^a W ciągu pierwszych 6 h przy utrzymujących się objawach hipoperfuzji tkankowej oraz zmniejszonym wysyceniu tlenem hemoglobiny krwi żyłnej możesz zastosować dobutaminę w dawce do 20 µg/kg/min lub przetoczyć koncentrat krwinek czerwonych w ilości zapewniającej hematokryt $\geq 30\%$.

^b Celem jest normalizacja.

OCZ – ośrodkowe ciśnienie żyłne, ScvO₂ – wysycenie tlenem hemoglobiny krwi z żyły głównej górnej.

nież w dużej mierze od tego, jak szybko zostaną podjęte właściwe działania. Śmiertelność na OIT w sepsie wynosi 16%, w ciężkiej sepsie – 36%, a we wstrząsie septycznym – 58% (dane z badań europejskich). Śmiertelność chorych z ciężką sepsą na polskich OIT w latach 2003-2009 wynosiła średnio 49% (54% w 2003 r. i 46% w 2004 r.) [1].

■ Profilaktyka

Mimo coraz lepszego poznawania i rozumienia mechanizmów sepsy, nadal nie ma skutecznej metody pozwalającej zapobiec jej wystąpieniu. Zaleca się stosowanie selektywnej dekontaminacji przewodu pokarmowego, która polega na podawaniu antybiotyków nieulegających wchłanianiu

w jelicie oraz selektywnej dekontaminacji jamy ustnej i gardła poprzez miejscowe użycie past z antybiotykiem. Działania te mają udowodnioną skuteczność zapobiegania zapaleniu płuc związanemu z wentylacją mechaniczną. Zalecane również jest odkażanie jamy ustnej i gardła glukonianem chlorheksydyny. Stosowanie opatrunków nasączonych chlorheksydyną zmniejsza ryzyko odcewnikowych zakażeń krwi i kolonizacji cewników naczyniowych [10]. Istotnym czynnikiem w zapobieganiu sepsie są również szczepienia ochronne przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B (szczepienie obowiązkowe), *Streptococcus pneumoniae* oraz *Neisseria meningitidis* (szczepienia zalecane).

Tabela 5. Leczenie objawowe sepsy

Układ oddechowy (ARDS)	leczenie zapalenia płuc, wentylacja mechaniczna
Układ moczowo-płciowy	stabilizacja czynności układu krążenia (normalizacja ciśnienia tętniczego); w razie konieczności leczenie nerkozastępcze
Leczenie kwasicy	usunięcie przyczyny; NaHCO_3 <i>i.v.</i> dopiero gdy pH krwi < 7,15
Kortykoterapia	jeśli hipotensja utrzymuje się, można rozważyć hydrokortyzon <i>i.v.</i> 200 mg/d we wlewie ciągłym (przynajmniej do ustąpienia wstrząsu)
Kontrola glikemii	w razie występowania hiperglikemii zastosuj wlew <i>i.v.</i> insuliny; celem jest raczej glikemia < 10 mmol/l (180 mg/dl) niż < 6,1 mmol/l (110 mg/dl)
Przetaczanie preparatów krwio pochodnych	1. przetaczanie KKCz* gdy Hb < 7 g/dl lub > 7, jeśli występuje hipoperfuzja tkankowa, czynne krwawienie lub istotna choroba wieńcowa 2. koncentrat krwinek płytkowych, gdy PLT < 10 tys/ μl 3. świeżo mrożone osocze i krioprecypitat – głównie gdy występuje czynne krwawienie lub planujesz zabiegi inwazyjne
Postępowanie dodatkowe	<ul style="list-style-type: none"> • żywienie – w miarę możliwości dojelitowe • zapobieganie wrzodom stresowym – IPP • zapobieganie ŻChZZ* – heparyna drobnocząsteczkowa, jeśli nie ma przeciwwskazań • sedacja w mechanicznej wentylacji – jak najmniejsze dawki leków • leczenie DIC*

* KKCz – koncentrat krwinek czerwonych

* ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

* DIC – zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

Podsumowanie

Sepsa jest poważnym problemem współczesnej medycyny. Dzięki rozwojowi intensywnej terapii, nowym antybiotykami oraz coraz lepszym algorytmom rozpoznawania i leczenia śmiertelność w wyniku sepsy systematycznie się zmniejsza. Niestety, zachorowalność rośnie. Mają na to wpływ takie czynniki jak dłuższa średnia długość życia, występowanie opornych drobnoustrojów, chemioterapia, sterydoterapia i inne.

Mimo że jest to domena oddziałów intensywnej terapii, każdy lekarz w swojej praktyce może spotkać pacjenta z sepsą. Od reakcji pierwszego lekarza, z którym taki pacjent ma kontakt często zależy jego przeżycie. Dlatego ważne jest, żeby każdy lekarz potrafił rozpoznać sepsę i w razie potrzeby skierował pacjenta na oddział intensywnej terapii. Posłużyć nam do tego może skala qSOFA, która wyodrębnia pacjentów z dużym ryzykiem zgonu oraz skala SOFA, która oceni ciężkość stanu pacjenta. © P

Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intens. Care Med.*, 1996; 22: 707–710.

Oddano do publikacji: 26.10.2016, Copyright® Medyk Sp. z o.o.

Corresponding author:
lek. med. Bartłomiej Kulesza
kuleszabartek88@gmail.com

Piśmiennictwo:

1. Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Kraków, Medycyna Praktyczna 2016 s. 2413-2419
2. http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/choroby-zakazne/zakazenie-krwi-bakteriemia-to-nie-sepsa-przyczyny-objawy-i-leczenie-ba_38373.html
3. Kübler A., Jankowski M., Jaeschke R.: Intensywna terapia – postępy 2015/2016 (cz. I). *Med. Prakt.*, 2016; 6: 72–78
4. <http://www.mp.pl/oit/wpraktyce/57427,skala-sofa>
5. Ferreira, Flavio Lopes, et al. „Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.” *Jama* 286.14 (2001): 1754-1758.
6. Sikora, Janusz Piotr, and Róża Kwiatkowska. „Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce i monitorowaniu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej.” *AlergiaAsthmaImmunologia* 10.2 (2005): 63-68.
7. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012
8. Safdar N., O'Horo J.C., Ghufuran A.: Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2014; 42: 1703–1713
9. Jedynak, Monika, Andrzej Siemiątkowski, and Karolina Rygasiwicz. „Molekularne podstawy rozwoju sepsy.” *Anestezjologia Intensywna Terapia* 4 (2012): 248-252.
10. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. i wsp.: Working Group on