

Nie otwieraj bram dla sepsy — znaczenie leczenia żywieniowego dla dobrostanu mikrobioty jelitowej pacjentów chorych krytycznie

Do not open the gates to sepsis — the importance of nutritional therapy for the well-being of the gut microbiota in critically ill patients

Dorota Mańkowska-Wierzbicka

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji

Dorota Mańkowska-Wierzbicka
Katedra i Klinika
Gastroenterologii, Dietetyki
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
e-mail: dmankowska.wierzbicka@gmail.com

Postępy Żywienia Klinicznego
2024, tom 19, 133–138

DOI: 10.5603/pzk.102785

ISSN 1896–3706

e-ISSN 2956–9249

Copyright © 2024 Via Medica

STRESZCZENIE

Sepsa jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności na świecie i stanowi poważne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej. Odpowiada za około 26% zgonów na całym świecie i dotyka zarówno pacjentów ciężko chorych na oddziałach intensywnej terapii, jak i hospitalizowanych z innych powodów. Mikrobiota jelitowa, określana jako „drugi genom”, odgrywa kluczową rolę w zdrowiu człowieka, zwłaszcza w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Choroba krytyczna, w tym sepsa, zakłóca równowagę mikrobioty jelitowej, prowadząc do dysbiozy, co z kolei wiąże się z wyższym ryzykiem infekcji i niewydolności narządów. Wczesne żywienie dojelitowe (EN) jest zalecane jako ważna interwencja wspierająca mikrobiotę jelitową u pacjentów w stanie krytycznym. Żywienie dojelitowe pomaga w utrzymaniu bariery jelitowej, redukuje translokację bakterii i zapobiega ogólnoustrojowym reakcjom zapalnym. Badania pokazują, że wczesne EN korzystnie wpływa na zdrowie jelit, podczas gdy wyłączone żywienie pozajelitowe (PN) może się przyczyniać do pogorszenia dysbiozy i w konsekwencji gorszych wyników leczenia. Włączenie wsparcia żywieniowego do terapii sepsy jest kluczowe, ponieważ wpływa nie tylko na bilans energetyczny, ale także na jakość mikrobiomu jelitowego oraz integralność bariery jelitowej, co może poprawić wyniki leczenia i przyspieszyć powrót do zdrowia.

Słowa kluczowe: choroba krytyczna, sepsa, mikrobiota jelitowa, leczenie żywieniowe

ABSTRACT

Sepsis is one of the leading causes of mortality worldwide and poses a significant challenge to healthcare systems. It accounts for approximately 26% of deaths globally and affects both critically ill patients in intensive care units (ICUs) and those hospitalized for other reasons. The gut microbiota, known as the “second genome”, plays a crucial role in human health, particularly in regulating the immune response. Critical illness, including sepsis, disrupts the balance of the gut microbiota, leading to dysbiosis, which is associated with an increased risk of infection and organ failure. Early enteral nutrition (EN) is recommended as an important intervention to support the gut microbiota in critically ill patients. EN helps maintain the integrity of the gut barrier, reduces bacterial translocation, and prevents systemic inflammatory responses. Studies show that early EN positively impacts gut health, whereas exclusive parenteral nutrition (PN) may contribute to worsening dysbiosis and consequently poorer treatment outcomes. Incorporating nutritional support into sepsis therapy is essential, as it not only affects energy balance but also the quality of the gut microbiota and the integrity of the gut barrier, potentially improving treatment outcomes and accelerating recovery.

Key words: critical illness, sepsis, gut microbiota, nutritional therapy

Sepsa jest jedną z głównych przyczyn zachorowań i zgonów na całym świecie, a także należy do najbardziej obciążających kosztowo chorób dla systemu opieki zdrowotnej [1]. Odpowiada za prawie 26% wszystkich zgonów na świecie, a co minutę odnotowuje się aż 20 zgonów z jej powodu [2]. Ponadto dane z długoterminowej obserwacji wskazują na znacząco wyższy wskaźnik ponownej hospitalizacji i zgonów w ciągu 12 miesięcy, a także znacznie obniżoną sprawność fizyczną i poznawczą u pacjentów, którzy jej doświadczyli [3, 4]. W 2016 roku Europejskie Towarzystwo Intensywnej Terapii oraz Międzynarodowe Towarzystwo Intensywnej Terapii opublikowały trzeci międzynarodowy konsensus w sprawie definicji dla sepsy i wstrząsu septycznego (Sepsis-3) oraz włączyły go do międzynarodowych wytycznych *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). Terminologia została uproszczona, a sepsa i wstrząs septyczny są obecnie jedynymi uznawanymi terminami. Sepsa jest definiowana jako zagrażająca życiu dysfunkcja narządów spowodowana nieprawidłową reakcją gospodarza na zakażenie. Wstrząs septyczny to sepsa z towarzyszącą dysfunkcją krążeniową, komórkową i metaboliczną, która wiąże się z wyższym ryzykiem śmiertelności [5, 6]. Około 86,8% przypadków sepsy stwierdzano już w momencie przyjęcia pacjentów do szpitala, natomiast u 13,2% pacjentów rozwijała się ona dopiero w trakcie hospitalizacji z powodu innych schorzeń [1]. Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia sepsy są: wiek powyżej 65 lat, niedożywienie, występowanie chorób przewlekłych, immunosupresja, niedawny zabieg chirurgiczny lub hospitalizacja oraz wszczepiane urządzenia [7]. Około jedna trzecia przypadków występuje w okresie pooperacyjnym [8]. Podatność na występowanie sepsy może zwiększać także zaburzenie integralności mikrobioty [9].

Mikrobiota jelitowa to rozbudowany i złożony ekosystem znany jako „drugi genom”, który ma znaczący wpływ na zdrowie człowieka [10]. U osób zdrowych mikrobiota składa się głównie z *Firmicutes* i *Bacteroidota* [11, 12], jednak jest niezwykle złożona i zmienna osobniczo, co utrudnia przewidywanie, w jaki sposób jej zaburzenie może wywołać lub zaostrzyć chorobę [9]. Prawidłowa mikrobiota jelitowa ma kluczowe znaczenie dla rozwoju i dojrzewania układu odpornościowego. Opisano kilka bezpośrednich i pośrednich mechanizmów nazwanych opornością na kolonizację, które chronią organizm człowieka przed inwazyjnymi patogenami w jelicie. Po pierwsze, są to molekularne wzorce drobnoustrojów (MAMP), takie jak lipopolisacharyd (LPS) i flagelina, które stymulują odpowiednio komórki nabłonkowe posiadające receptor typu Toll 4 (TLR4) oraz komórki dendrytyczne, prowadząc do zwiększenia uwalniania peptydu przeciwdrobnoustrojowego REGIIy przez komórki limfoidalne. Po drugie, niektóre mikroorganizmy jelitowe indukują różnicowanie komórek pomocniczych T-17 (Th17) oraz ściśle oddziałują z nabłonkiem jelitowym i zwiększają produkcję immunoglobuliny A przez limfocyty B [13, 14]. Po trzecie, mikrobiota jelitowa wytwarza szereg metabolitów, z których niektóre charakteryzują się odrębnymi funkcjami

bioaktywnymi u gospodarza eukariotycznego. Doskonałym przykładem takich *de novo* syntetyzowanych metabolitów są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short chain fatty acids*), które są produktami fermentacji mikrobiologicznej niestrawnych włókien pokarmowych i obejmują octan (C2), propionian (C3) i maślan (C4). Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe stanowią źródło energii dla komórek nabłonka jelitowego oraz wpływają na migrację, aktywność cytolityczną, produkcję cytokin i epigenetyczną regulację ekspresji genów kluczowych dla działania limfocytów T, limfocytów T regulatorowych, neutrofilii i makrofagów [15]. Jeśli chodzi o mechanizm, wyniki badań pokazują, że SCFA przyczyniają się do tworzenia bariery jelitowej i posiadają zdolność do łagodzenia zaburzeń bariery jelitowej wywołanych przez lipopolisacharydy poprzez supresję autofagii i inflamasomu NLRP3 (krytycznego składnika wrodzonego układu odpornościowego, który pośredniczy w aktywacji kaspazy-1 i wydzielaniu prozapalnych cytokin IL-1 β /IL-18 w odpowiedzi na zakażenie drobnoustrojami i uszkodzenie komórek). Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe działają jako substancje energetyczne, wpływając na barierę jelitową i autofagię, a także jako inhibitor deacetylaz histonowych, wpływając na inflamasom NLRP3. Warto zaznaczyć, że wzajemne działanie promujące między inflamasomem NLRP3 a autofagią prowadziłyby do dysfunkcji bariery jelitowej [16].

Mikrobiom może również modulować metabolity wytwarzane przez gospodarza. Ważnym przykładem takich endogennie generowanych metabolitów żołądkowo-jelitowych są kwasy żółciowe. Wtórny metabolizm pierwotnych do wtórnych kwasów żółciowych za pośrednictwem mikroorganizmów zwiększa ich różnorodność, czego przykładem są myszy wolne od zarazków, które mają niższe poziomy i zmniejszoną różnorodność wtórnych kwasów żółciowych w porównaniu z myszami skolonizowanymi. Innym kluczowym mechanizmem, poprzez który metabolity modulowane przez mikrobiom jelitowy wpływają na odpowiedź immunologiczną, jest regulacja programowania transkrypcyjnego komórek odpornościowych poprzez oddziaływanie na ich krajobraz epigenetyczny. Jednym z takich przykładów jest transkrypcja genów związanych z mucyną przez maślan. Maślan stymuluje transkrypcję genów związanych z mucyną, co sprzyja różnicowaniu komórek kubkowych i produkcji śluzu, który odgrywa kluczową rolę w wrodzonej obronie immunologicznej gospodarza przed patogenami [15]. Mikrobiota bezpośrednio hamuje napływ patogenów jelitowych poprzez konkurencję o wspólne składniki odżywcze oraz poprzez produkcję czynników, które hamują ekspresję czynników wirulencji przez patogeny [13, 14, 17, 18]. Co więcej, mikrobiota wywiera mierzalny wpływ na hematopoezę i fagocytozę [18]. Warto zaznaczyć, że wpływ mikrobioty jelitowej nie ogranicza się wyłącznie do jelita, ponieważ odgrywa ona ważną rolę w utrzymaniu homeostazy immunologicznej w całym organizmie. Komensale jelitowe lub ich produkty pochodne, w tym SCFA i MAMP, są w stanie modulować

układ odpornościowy także w odległych narządach, na przykład w płucach [9].

Krytyczna choroba głęboko zaburza mikrobiotę jelitową, a dysbioza obserwowana u pacjentów oddziału intensywnej terapii (OIT) oraz innych pacjentów hospitalizowanych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [19]. Mechanizmy tego zjawiska nie są w pełni poznane, ale prawdopodobnie wynikają zarówno z samej choroby, jak i stosowanego leczenia. Już sam stres może zmienić skład mikrobioty jelitowej w ciągu kilku minut lub godzin od urazu. W jednym z badań zaobserwowano, że już w dniu przyjęcia na OIT całkowita liczba bakterii spadła do jednej tysięcznej liczby obserwowanej u zdrowych osób z grupy kontrolnej. Szczególnie dotyczyło to bezwzględnych beztlenowców i *Lactobacillus*. Ponadto zmniejszyła się także zawartość średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT, *medium chain triglycerides*). Oba parametry nie wróciły do normy w ciągu 14 dni obserwacji, natomiast wzrosła liczba *Enterococcus* i *Pseudomonas* [20]. W innym badaniu przeprowadzonym na 115 pacjentach OIT również wykazano, że krytyczna choroba prowadzi do znacznej i szybkiej dysbiozy. Obserwowano znaczne zmniejszenie liczności wielu taksonów kluczowych dla „promowania zdrowia” organizmu przy jednoczesnym wzroście liczby taksonów patogennych. Sytuacja ta ulegała pogorszeniu wraz z długością pobytu na OIT. Autorzy podkreślają, że w przyszłości skład mikrobiomu może być istotnym elementem procesu leczenia, dostarczając wskazówek, jakie interwencje należy podjąć w celu ponownego zasiedlenia jelit pacjenta „promującym zdrowie” mikrobiomem, co może się przyczynić do poprawy wyników leczenia [21]. Można spekulować, że zmiana składu i różnorodności mikrobiomu jest próbą jego „hibernacji” jako sposobu na złagodzenie dalszych wyzwań antygenowych, od których zależy przetrwanie gospodarza. Jednocześnie, w wyniku nowoczesnej opieki, mikrobiom jest często zastępowany przez „patobiom”, co może zaburzyć rekonwalescencję i wywołać choroby wykraczające poza te spowodowane przez pierwotny uraz [22]. Jednym z najbardziej istotnych dla kondycji mikrobiomu elementów leczenia jest stosowanie antybiotyków, które według wyników prospektywnego badania prowadzonego na 1150 oddziałach intensywnej terapii w 88 krajach otrzymuje 70% pacjentów [23]. Podgrupa pacjentów z sepsą jest często leczona nie jednym, ale dwiema lub więcej klasami środków przeciwdrobnoustrojowych [24]. Antybiotyki oddziałują w różny sposób na mikrobiom jelitowy, powodując niezamierzone konsekwencje wykraczające poza spektrum działania antybiotyku. Wankomycyna, która ma selektywną aktywność wobec bakterii gram-dodatnich, może znacząco zmniejszyć populację jelitową bakterii gram-ujemnych *Bacteroidetes* [25]. Antybiotyki o działaniu przeciwbetletnowym przyczyniają się do dominacji gatunków, które normalnie występują w niewielkich ilościach, ale są wysoce patogenne, takich jak *Enterococcus faecium* lub *Klebsiella pneumoniae*. Metronidazol zwiększa ryzyko

dominacji *Enterococcus* nawet 3-krotnie w porównaniu z wankomycyną, fluorochinolonami lub β -laktamami u pacjentów, natomiast fluorochinolony mogą zwiększać ryzyko dominacji *Proteobacteria*. To z kolei zwiększa ryzyko bakteriemii. Według badań, dominacja *Enterococcus* zwiększyła ryzyko późniejszej bakteriemii wywołanej *Enterococci* opornymi na wankomycynę 9-krotnie, podczas gdy dominacja *Proteobacteria* zwiększyła ryzyko bakteriemii gram-ujemnej 5-krotnie. Bakteriemia występowała średnio po 7 dniach od pojawienia się dominacji jelitowej tych patogenów [18, 26]. Zmiany w składzie mikrobioty wywołane antybiotykami mogą prowadzić do istotnych zmian funkcjonalnych, w tym zmniejszenia stężenia SCFA, pojawienia się oporności na antybiotyki i ekspresji wcześniej utajonych czynników wirulencji. Proces regeneracji mikrobioty po ekspozycji na antybiotyki zazwyczaj trwa od kilku tygodni do kilku miesięcy, jak zaobserwowano u zdrowych ochotników, a w niektórych przypadkach może trwać do roku, aby uzyskać pełną regenerację [22, 27, 28].

Obok stosowania antybiotyków, czynniki, takie jak: niedotlenienie, stan zapalny, dysmotoryczność jelit, zmiany wartości pH układu pokarmowego, zaburzona integralność nabłonka, leczenie wazopresorami, inhibitorami pompy protonowej, opioidami oraz żywienie pozajelitowe, stanowią potencjalne czynniki zakłócające mikrobiom w chorobie krytycznej [24]. Prawdopodobnie z tego powodu u pacjentów we wczesnych stadiach sepsy obserwuje się zmiany w stosunku *Firmicutes* do *Bacteroidetes* w jelitach oraz zmniejszoną różnorodność mikrobioty typowej dla osób zdrowych, na przykład *Faecalibacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Blautia spp.*, *Ruminococcaceae spp.*, które są znane z produkcji SCFA [17] oraz *Faecalibacterium prausnitzii*, znanych z właściwości przeciwzapalnych [9]. W sepsie obserwuje się nie tylko mniejszą liczbę korzystnych mikroorganizmów o wspomnianych funkcjach, ale także większą liczbę patogennych beztlenowców, takich jak *Staphylococcus sp.* i *Pseudomonas aeruginosa sp.* [29]. Inne badania wskazują na *Proteobacteria* jako dominujący typ u pacjentów w stanie krytycznym, a *Enterococcus*, *Staphylococcus* i *Enterobacter* jako bakterie występujące w zwiększonych ilościach u pacjentów z sepsą [30]. Tak zaburzony stan mikrobioty, nazywany również patobiomem, może predysponować do stanu immunosupresji i być związany z późniejszym złym rokowaniem w przebiegu hospitalizacji podczas sepsy [9]. Związek między zaburzeniem mikrobioty a ryzykiem sepsy został potwierdzony także w dwóch dużych badaniach retrospektywnych. W obu badaniach przyjęcie do szpitala z powodu powikłań infekcyjnych oraz wcześniejsze narażenie na antybiotyki znacząco zwiększyło ryzyko późniejszej hospitalizacji związanej z sepsą w ciągu 90 dni [31, 32].

Kolonizacja i nadmierny wzrost patobiontów może prowadzić do translokacji drobnoustrojów do krwiobiegu poprzez zwiększenie przepuszczalności jelit i indukowanie dysfunkcji odpornościowej błony śluzowej, co stanowi bezpośredni mechanizm łączący dysbiozę jelit z infekcjami

[18, 32]. Zarówno czynniki związane z mikroorganizmami jelitowymi, jak i związane z gospodarzem (m.in. czynniki genetyczne, środowiskowe, stan układu immunologicznego) przyczyniają się do rozwoju dysfunkcji bariery jelitowej i translokacji bakteryjnej w sepsie. Bakterie jelitowe mogą być rozprzestrzeniane systemowo, przemieszczając się przez węzły chłonne krezkowe (MLN) lub aktywując układ odpornościowy jelit. W translokacji bakteryjnej bakterie przemieszczają się przez przejścia transkomórkowe między enterocytami, kontrolowane przez pompy błonowe oraz przez szlaki parakomórkowe na skutek przerwania połączeń ścisłych. Endotoksyny i antygeny z kolei są transportowane z jelit do krwiobiegu [29]. W literaturze można znaleźć m.in. stwierdzenie, że kondycja mikrobiomu jelitowego może być „motorem” niewydolności wielonarządowej w sepsie, ponieważ wiele dowodów sugeruje, że mikrobiom jelitowy odgrywa istotną rolę w jej rozwoju [34]. Carrico i współpracownicy już w 1986 roku [35] wysunęli hipotezę, że nabłonek jelitowy staje się hiperprzepuszczalny w czasie ciężkiej choroby, co powoduje wyciek mikrobioty jelitowej do krążenia systemowego, co z kolei potencjalnie prowadzi do stanu zapalnego i niewydolności narządów. Jednak odtworzenie tych wyników w badaniach na ludziach okazało się trudne, co sugeruje, że translokacja bakterii do krwi prawdopodobnie nie jest jedyną przyczyną dysfunkcji wielu narządów w sepsie [9].

W obliczu przytoczonych faktów leczenie sepsy wymaga uwzględnienia jej wpływu na metabolizm oraz mikrobiotę jelitową. Wsparcie żywieniowe jest istotnym elementem terapii sepsy, jednak nadal skupia się głównie na ilości dostarczanej energii, wyborze dróg jej podaży, umiejscowieniu zgłębników żywieniowych oraz bilansie azotowym [36]. Tymczasem wydaje się, że wybrany sposób leczenia żywieniowego musi wpływać na mikroekologię jelit, gdyż sposób żywienia uznaje się za jeden z głównych czynników determinujących skład mikrobiomu jelitowego. W czasie choroby droga podaży składników odżywczych ma istotny wpływ na populację mikroorganizmów jelitowych. W przypadku braku możliwości doustnego przyjmowania pokarmów żywienie dojelitowe (EN) powinno być postępowaniem z wyboru, ponieważ pomaga utrzymać funkcje immunologiczne przewodu pokarmowego, zmniejsza translokację bakterii i w konsekwencji łagodzi ogólnoustrojową odpowiedź zapalną. Ponadto wczesne wprowadzenie żywienia dojelitowego w porównaniu z opóźnionym wiąże się z mniejszą translokacją bakterii oraz lepszą integralnością błony śluzowej [37]. Z tego powodu żywienie dojelitowe przynosi większe korzyści pacjentom w stanie krytycznym, co czyni je preferowaną metodą u pacjentów z funkcjonującym przewodem pokarmowym [30]. Wczesne żywienie dojelitowe jako forma terapii może pomóc w utrzymaniu funkcji bariery enterocytów i dostarczeniu substratu dla bakterii, aby ograniczyć dysbiozę i zapobiec dysregulacji odpowiedzi immunologicznej w sepsie [38]. Badania przedkliniczne wykazały, że w warunkach niedoboru składników odżywczych podawanych drogą dojelitową

dochodzi do upośledzenia obrony bariery jelitowej, czego konsekwencją jest zmniejszone wydzielanie mucyny przez komórki kubkowe, zanik kosmków i zmieniona produkcja cytokin przez miejscowe komórki układu immunologicznego. Wpływ na przepuszczalność bariery jelitowej wydaje się zwiększony, gdy niedoborowi składników odżywczych drogą dojelitową towarzyszy niedożywienie białkowe [39]. Ponadto, wykorzystując model ludzkiej endotoksemii, Lubbers i wsp. [40] wykazali, że żywienie dojelitowe wykazuje działanie przeciwzapalne, co odzwierciedlało się w obniżonych poziomach prozapalnych cytokin, takich jak TNF- α i IL-6 w surowicy oraz w podwyższonym stężeniu przeciwzapalnej cytokiny IL-10. Wiadomo również, że EN promuje wydzielanie przez enterocyty białka mucyny-2, które utrzymuje warstwę śluzu i pomaga wypłukiwać patogeny. Żywienie dojelitowe wspiera także wydzielanie cząsteczki-b podobnej do rezystyny do podśluzówki, co promuje rekrutację komórek T CD-4, napędzając mechanizmy obronne gospodarza, w tym proliferację komórek nabłonkowych [41]. Żywienie dojelitowe promuje również bakterie komensalne, które chronią przed patogenami jelitowymi poprzez bezpośrednią konkurencję o składniki odżywcze, produkcję peptydów przeciwbakteryjnych oraz modyfikację soli żółciowych, czyniąc je szkodliwymi dla innych mikroorganizmów i napędzając produkcję śluzu [42]. Wykazano, że przywrócenie bakterii komensalnych promuje różnicowanie wrodzonych komórek odpornościowych, co prowadzi do lokalnych i odległych efektów modulacji odporności, chociaż optymalna formuła takiego postępowania pozostaje przedmiotem badań [43]. Ponadto obserwowano znaczną redukcję częstości występowania zapalenia jelit i zapalenia płuc związanego z wentylacją u pacjentów z sepsą otrzymujących synbiotyki [44], co podkreśla znaczenie składników odżywczych dostarczanych do światła jelita dla zachowania funkcji bariery i obrony enterocytów [38]. Yang XJ i wsp., którzy badali wpływ rodzaju żywienia na mikrobiom u pacjentów z sepsą, wykazali, że różnice w składzie gatunkowym bakterii jelitowych sugerowały korzystny wpływ wczesnego wsparcia żywieniowego w postaci całkowitego żywienia dojelitowego (TEN) na zaburzenia mikrobioty jelitowej. Wczesne TEN znacząco poprawiło odporność komórkową, odporność humoralną i wskaźniki żywieniowe, a także przyniosło lepsze rezultaty kliniczne w porównaniu z całkowitym żywieniem pozajelitowym (TPN). Wyniki tego badania sugerują, że TEN powinno być preferowaną metodą wczesnego wsparcia żywieniowego w leczeniu sepsy z perspektywy mikroekologii jelit. Te ustalenia oferują nową perspektywę optymalizacji wsparcia żywieniowego w sepsie [36]. Inne badania pokazały, że pacjenci w stanie krytycznym z sepsą, u których przerwano żywienie, otrzymywali więcej antybiotyków i cechowali się wyższym poziomem zaburzeń mikrobioty (utrata bezwzględnych beztlenowców, niższa produkcja SCFA i większa liczba potencjalnych patogenów). To z kolei było związane z wyższymi wskaźnikami bakteriemii, niewydolności narządów i zgonów [45]. Jednocześnie obserwuje

się, że „odpoczynek jelit”, związany z TPN lub opóźnionym EN, prowadzi do zaniku błony śluzowej przewodu pokarmowego, co osłabia integralność bariery śluzowej i zwiększa narażenie na bakterie i endotoksyny [37]. W badaniach na pacjentach otrzymujących żywienie pozajelitowe (PN) oceniono konsekwencje braku podaży pokarmu do światła jelita. Wyłączne PN było związane z utratą funkcji bariery jelitowej [46], zanikiem kosmków, zwiększoną apoptozą komórek nabłonka jelitowego i zmniejszoną proliferacją [47]. Ralls i wsp. ocenili pozbawione składników odżywczych enterocyty światła jelita pacjentów poddawanych resekcji jelita cienkiego. Wykazali utratę integralności połączeń międzykomórkowych i znaczny wzrost prozapalnych cytokin śluzówkowych TNF- α i TLR4 [48]. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że w przypadku EN mikrobiom jelitowy jest zdominowany przez *Firmicutes*, podczas gdy w jego nieobecności głównymi typami są *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* i *Verrucomicrobia*. Mechanizmy odpowiedzialne za te zmiany nie są dobrze poznane, ale selekcja potencjalnie patogennych bakterii bardziej odpornych na brak składników odżywczych w świetle jelita w połączeniu z czynnikami wewnątrz gospodarza może być kluczem [49]. *Firmicutes* mogą być bardziej zależne od węglowodanów, a tym samym mniej konkurencyjne niż inne typy bakterii. Co ciekawe, w modelach zwierzęcych zaobserwowano, że te zmiany w mikrobiomie jelitowym można przywrócić poprzez wprowadzenie dojelitowej suplementacji żywieniowej (co najmniej 20%) [50]. Dane dotyczące takich zmian w mikrobiomie u ludzi są jednak ograniczone.

Leczenie żywieniowe, a tym samym zapobieganie niedożywieniu jest niezbędnym elementem postępowania terapeutycznego u wszystkich pacjentów przebywających na OIT powyżej 48 godzin, w tym także u pacjentów z sepsą [51]. W obliczu ostatnich doniesień zapewnienie żywienia medycznego jest znacznie bardziej złożone niż tylko kwestia obecności lub braku terapii. Jego wdrożenie wydaje się kluczowe w utrzymaniu integralności bariery jelitowej, co z kolei może istotnie wpływać na ryzyko sepsy i jej przebieg.

Informacje o artykule

Konflikt interesów: Nie zgłoszono

Finansowanie: Brak

PIŚMIENICTWO

- Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. CDC Prevention Epicenter Program. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017; 318(13): 1241-1249, doi: 10.1001/jama.2017.13836, indexed in Pubmed: 28903154.
- Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020; 46(8): 1552-1562, doi: 10.1007/s00134-020-06151-x, indexed in Pubmed: 32572531.
- Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2016; 353:i2375, doi: 10.1136/bmj.i2375, indexed in Pubmed: 27189000.
- Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials. *Crit Care Med*. 2016; 44(8): 1461-1467, doi: 10.1097/CCM.0000000000001658, indexed in Pubmed: 26992066.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 801-810, doi: 10.1001/jama.2016.0287, indexed in Pubmed: 26903338.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 762-774, doi: 10.1001/jama.2016.0288, indexed in Pubmed: 26903335.
- Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *J Crit Care*. 2017; 40: 229-242, doi: 10.1016/j.jccr.2017.04.015, indexed in Pubmed: 28448952.
- Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and septic shock strategies. *Surg Clin North Am*. 2017; 97(6): 1339-1379, doi: 10.1016/j.suc.2017.07.003, indexed in Pubmed: 29132513.
- Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(2): 135-143, doi: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4, indexed in Pubmed: 28403983.
- Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14(5): 273-287, doi: 10.1038/nrmicro.2016.17, indexed in Pubmed: 26972811.
- Akash MS, Fiayyaz F, Rehman K, et al. Gut microbiota and metabolic disorders: advances in therapeutic interventions. *Crit Rev Immunol*. 2019; 39(4): 223-237, doi: 10.1615/CritRevImmunol.2019030614, indexed in Pubmed: 32421966.
- Firmino FC, Porcellato D, Cox M, et al. Characterization of microbial communities in ethanol biorefineries. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2020; 47(2): 183-195, doi: 10.1007/s10295-019-02254-7, indexed in Pubmed: 31848793.
- Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science*. 2016; 352(6285): 535-538, doi: 10.1126/science.aad9382, indexed in Pubmed: 27126035.
- Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(5): 321-335, doi: 10.1038/nri3430, indexed in Pubmed: 23618829.
- Blacher E, Levy M, Tatirovsky E, et al. Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity. *J Immunol*. 2017; 198(2): 572-580, doi: 10.4049/jimmunol.1601247, indexed in Pubmed: 28069752.
- Feng Y, Wang Yu, Wang P, et al. Short-chain fatty acids manifest stimulative and protective effects on intestinal barrier function through the inhibition of NLRP3 inflammasome and autophagy. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 49(1): 190-205, doi: 10.1159/000492853, indexed in Pubmed: 30138914.
- Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev*. 2014; 38(5): 996-1047, doi: 10.1111/1574-6976.12075, indexed in Pubmed: 24861948.
- Miller WD, Keskey R, Alverdy JC. Sepsis and the microbiome: a vicious cycle. *J Infect Dis*. 2021; 223(12 Suppl 2): S264-S269, doi: 10.1093/infdis/jiaa682, indexed in Pubmed: 33330900.
- Schlechte J, Zucoloto AZ, Yu IL, et al. Dysbiosis of a microbiota-immune metasytem in critical illness is associated with nosocomial infections. *Nat Med*. 2023; 29(4): 1017-1027, doi: 10.1038/s41591-023-02243-5, indexed in Pubmed: 36894652.
- Hayakawa M, Asahara T, Henzan N, et al. Dramatic changes of the gut flora immediately after severe and sudden insults. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(8): 2361-2365, doi: 10.1007/s10620-011-1649-3, indexed in Pubmed: 21384123.
- McDonald D, Ackermann G, Khailova L, et al. Extreme dysbiosis of the microbiome in critical illness. *mSphere*. 2016; 1(4), doi: 10.1128/mSphere.00199-16, indexed in Pubmed: 27602409.
- Zaborin A, Smith D, Garfield K, et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio*. 2014; 5(5): e01361-e01314, doi: 10.1128/mBio.01361-14, indexed in Pubmed: 25249279.
- Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. EPIC III Investigators. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020; 323(15): 1478-1487, doi: 10.1001/jama.2020.2717, indexed in Pubmed: 32207816.

24. Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(1): 59–72, doi: [10.1016/S2213-2600\(15\)00427-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00427-0), indexed in Pubmed: [26700442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700442/).
25. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. Gut microbiome in sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2023; 24(3): 250–257, doi: [10.1089/sur.2022.420](https://doi.org/10.1089/sur.2022.420), indexed in Pubmed: [37010964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37010964/).
26. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest.* 2010; 120(12): 4332–4341, doi: [10.1172/JCI43918](https://doi.org/10.1172/JCI43918), indexed in Pubmed: [21099116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21099116/).
27. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(7): 905–914, doi: [10.1093/cid/cis580](https://doi.org/10.1093/cid/cis580), indexed in Pubmed: [22718773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718773/).
28. Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma.* 2006; 60(1): 126–133, doi: [10.1097/01.ta.0000197374.99755.fe](https://doi.org/10.1097/01.ta.0000197374.99755.fe), indexed in Pubmed: [16456446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16456446/).
29. Zhao X, Jiang Z, Yang F, et al. Sensitive and simplified detection of antibiotic influence on the dynamic and versatile changes of fecal short-chain fatty acids. *PLoS One.* 2016; 11(12): e0167032, doi: [10.1371/journal.pone.0167032](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167032), indexed in Pubmed: [27907030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907030/).
30. Potruch A, Schwartz A, Ilan Y. The role of bacterial translocation in sepsis: a new target for therapy. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022; 15: 17562848221094214, doi: [10.1177/17562848221094214](https://doi.org/10.1177/17562848221094214), indexed in Pubmed: [35574428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35574428/).
31. Moron R, Galvez J, Colmenero M, et al. The importance of the microbiome in critically ill patients: role of nutrition. *Nutrients.* 2019; 11(12), doi: [10.3390/nu11123002](https://doi.org/10.3390/nu11123002), indexed in Pubmed: [31817895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817895/).
32. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL, et al. Risk of subsequent sepsis within 90 days after a hospital stay by type of antibiotic exposure. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(7): 1004–1012, doi: [10.1093/cid/cix947](https://doi.org/10.1093/cid/cix947), indexed in Pubmed: [29136126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29136126/).
33. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, et al. Hospitalization type and subsequent severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(5): 581–588, doi: [10.1164/rccm.201503-0483OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0483OC), indexed in Pubmed: [26016947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26016947/).
34. Alshehri D, Saadah O, Mosli M, et al. Dysbiosis of gut microbiota in inflammatory bowel disease: Current therapies and potential for microbiota-modulating therapeutic approaches. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021; 21(3): 270–283, doi: [10.17305/bjbm.2020.5016](https://doi.org/10.17305/bjbm.2020.5016), indexed in Pubmed: [33052081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052081/).
35. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg.* 1986; 121(2): 196–208, doi: [10.1001/arch-surg.1986.01400020082010](https://doi.org/10.1001/arch-surg.1986.01400020082010), indexed in Pubmed: [3484944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3484944/).
36. Yang XJ, Wang XH, Yang MY, et al. Exploring choices of early nutritional support for patients with sepsis based on changes in intestinal microecology. *World J Gastroenterol.* 2023; 29(13): 2034–2049, doi: [10.3748/wjg.v29.i13.2034](https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i13.2034), indexed in Pubmed: [37155528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37155528/).
37. Zaher S. Nutrition and the gut microbiome during critical illness: A new insight of nutritional therapy. *Saudi J Gastroenterol.* 2020 [Epub ahead of print]; 26(6): 290–298, doi: [10.4103/sjg.SJG_352_20](https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_352_20), indexed in Pubmed: [33208559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33208559/).
38. Barash M, Patel J. Gut luminal and clinical benefits of early enteral nutrition in shock. *Current Surgery Reports.* 2019; 7(10), doi: [10.1007/s40137-019-0243-z](https://doi.org/10.1007/s40137-019-0243-z).
39. Serbanescu MA, Da Silva M, Zaky A. Impact of intensive care unit nutrition on the microbiome and patient outcomes. *Anesthesiol Clin.* 2023; 41(1): 263–281, doi: [10.1016/j.ancin.2022.10.007](https://doi.org/10.1016/j.ancin.2022.10.007), indexed in Pubmed: [36872003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36872003/).
40. Lubbers T, Kox M, de Haan JJ, et al. Continuous administration of enteral lipid- and protein-rich nutrition limits inflammation in a human endotoxemia model. *Crit Care Med.* 2013; 41(5): 1258–1265, doi: [10.1097/CCM.0b013e31827c0a17](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827c0a17), indexed in Pubmed: [23388517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23388517/).
41. Allaire JM, Morampudi V, Crowley SM, et al. Frontline defenders: goblet cell mediators dictate host-microbe interactions in the intestinal tract during health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018; 314(3): G360–G377, doi: [10.1152/ajpgi.00181.2017](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00181.2017), indexed in Pubmed: [29122749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122749/).
42. Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ. Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis. *Front Immunol.* 2018; 9: 2042, doi: [10.3389/fimmu.2018.02042](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02042), indexed in Pubmed: [30250472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30250472/).
43. Davison JM, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in the critically ill: State of the art. *Nutrition.* 2019; 59: 29–36, doi: [10.1016/j.nut.2018.07.017](https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.017), indexed in Pubmed: [30415160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415160/).
44. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2018; 22(1): 239, doi: [10.1186/s13054-018-2167-x](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2167-x), indexed in Pubmed: [30261905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30261905/).
45. Shimizu K, Ogura H, Asahara T, et al. Gastrointestinal dysmotility is associated with altered gut flora and septic mortality in patients with severe systemic inflammatory response syndrome: a preliminary study. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23(4): 330–5, e157, doi: [10.1111/j.1365-2982.2010.01653.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01653.x), indexed in Pubmed: [21199173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199173/).
46. Demehri FR, Barrett M, Teitelbaum DH. Changes to the Intestinal Microbiome With Parenteral Nutrition: Review of a Murine Model and Potential Clinical Implications. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30(6): 798–806, doi: [10.1177/0884533615609904](https://doi.org/10.1177/0884533615609904), indexed in Pubmed: [26424591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424591/).
47. Alverdy J, Gilbert J, DeFazio JR, et al. Proceedings of the 2013 A.S.P.E.N. Research workshop: the interface between nutrition and the gut microbiome: implications and applications for human health [corrected]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38(2): 167–178, doi: [10.1177/0148607113517904](https://doi.org/10.1177/0148607113517904), indexed in Pubmed: [24379111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379111/).
48. Ralls MW, Demehri FR, Feng Y, et al. Enteral nutrient deprivation in patients leads to a loss of intestinal epithelial barrier function. *Surgery.* 2015; 157(4): 732–742, doi: [10.1016/j.surg.2014.12.004](https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.12.004), indexed in Pubmed: [25704423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704423/).
49. Barrett M, Demehri FR, Teitelbaum DH. Intestine, immunity, and parenteral nutrition in an era of preferred enteral feeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18(5): 496–500, doi: [10.1097/MCO.0000000000000208](https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000208), indexed in Pubmed: [26154279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26154279/).
50. Wan X, Bi J, Gao X, et al. Partial enteral nutrition preserves elements of gut barrier function, including innate immunity, intestinal alkaline phosphatase (IAP) level, and intestinal microbiota in mice. *Nutrients.* 2015; 7(8): 6294–6312, doi: [10.3390/nu7085288](https://doi.org/10.3390/nu7085288), indexed in Pubmed: [26247961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247961/).
51. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2023; 42(9): 1671–1689, doi: [10.1016/j.clnu.2023.07.011](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011), indexed in Pubmed: [37517372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517372/).