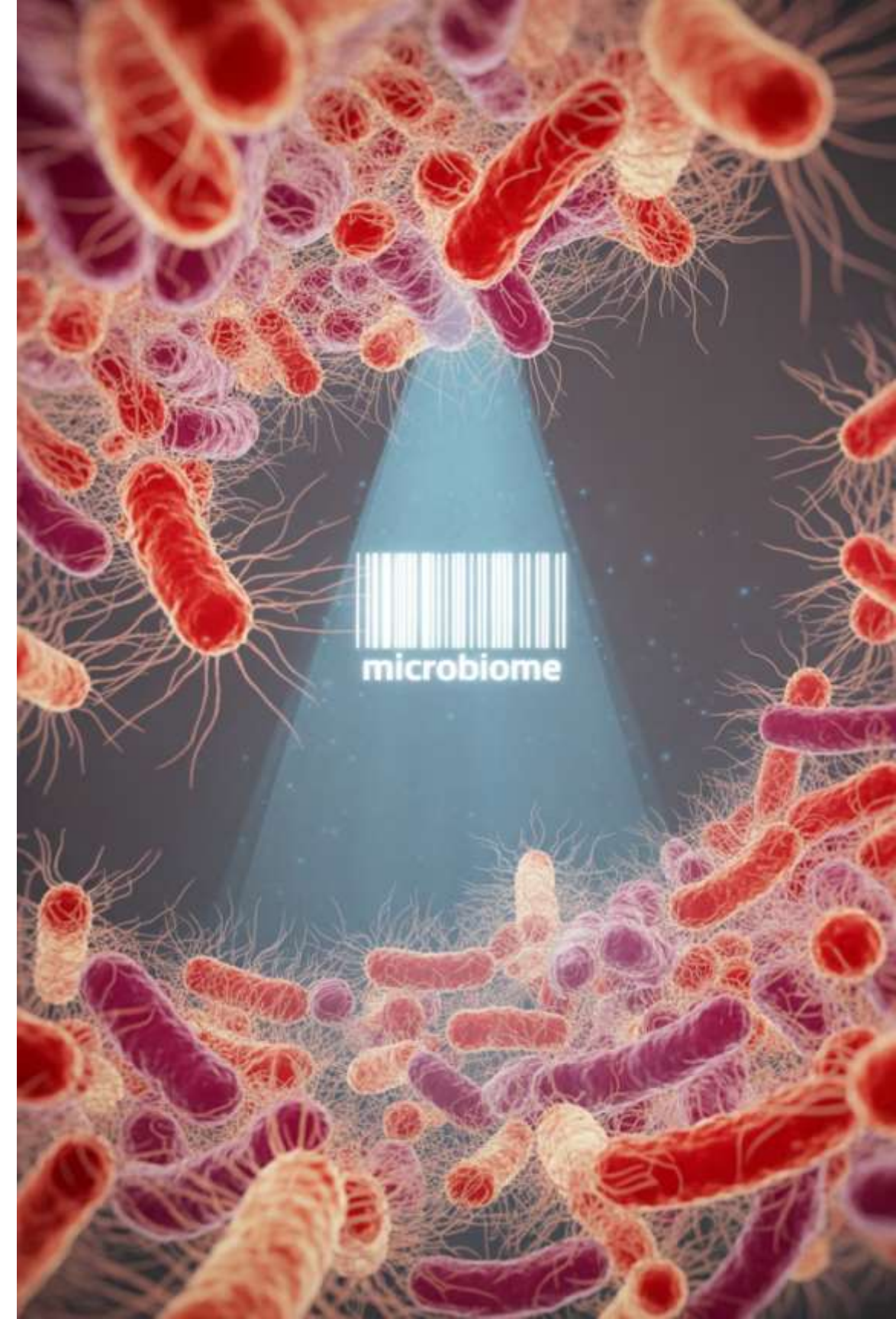


Črevesni mikrobiom in sepsa

Natalija Planinc Strunjaš

Svetovni dan sepse 2025, UKC Ljubljana
Ljubljana 11.9.2025



Zakaj je sepsa globalni izziv?

49M

Primerov na leto

Globalno število primerov sepse letno po podatkih
Svetovne zdravstvene organizacije

11M

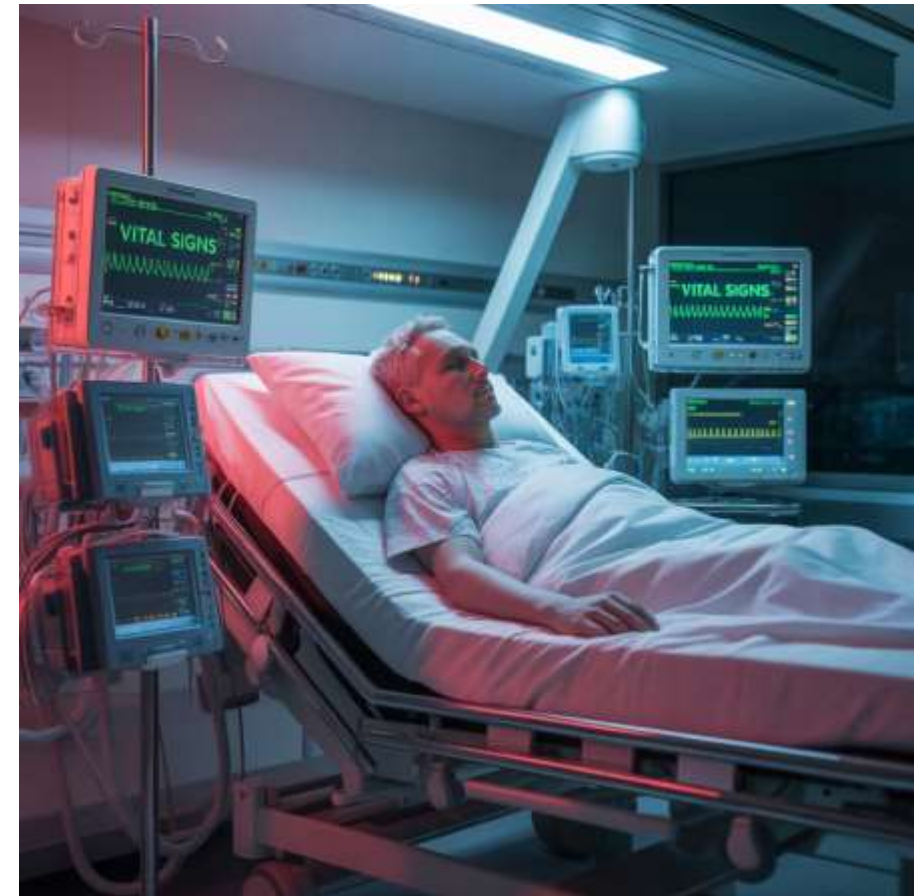
Smrti letno

Sepsa povzroči približno 11 milijonov smrti na leto po
vsem svetu

20%

Smrtnost

Povprečna smrtnost pri sepsi, ki se poveča z zamudo pri
zdravljenju



Sepsa predstavlja glavno javnozdravstveno breme in je vodilni vzrok smrti v bolnišnicah. Zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje sta ključnega pomena za preživetje bolnikov.

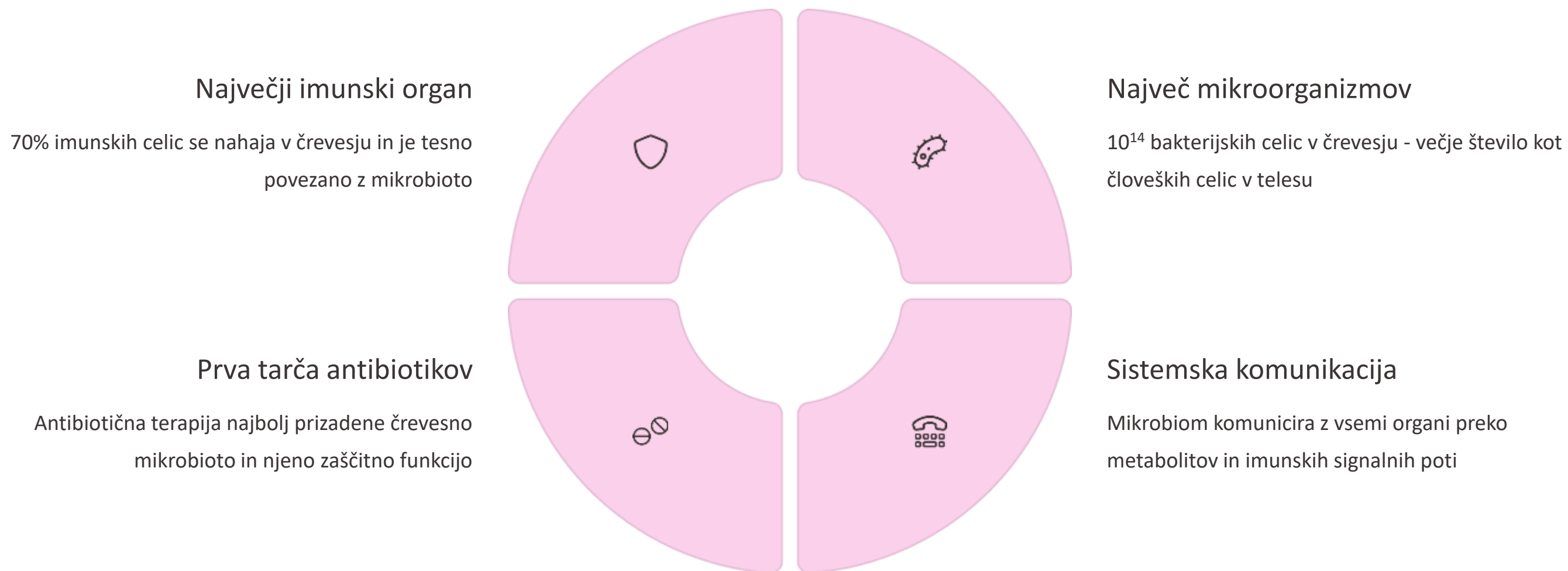
Kljub napredku v medicini ostaja sepsa kompleksen sindrom z visoko smrtnostjo. Razumevanje vloge črevesnega mikrobioma odpira nove možnosti za preventivo in zdravljenje.

Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study*. Lancet. 2020;395:200–211.

Haak BW, Wiersinga WJ. *The role of the gut microbiota in sepsis*. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(2):135–43.

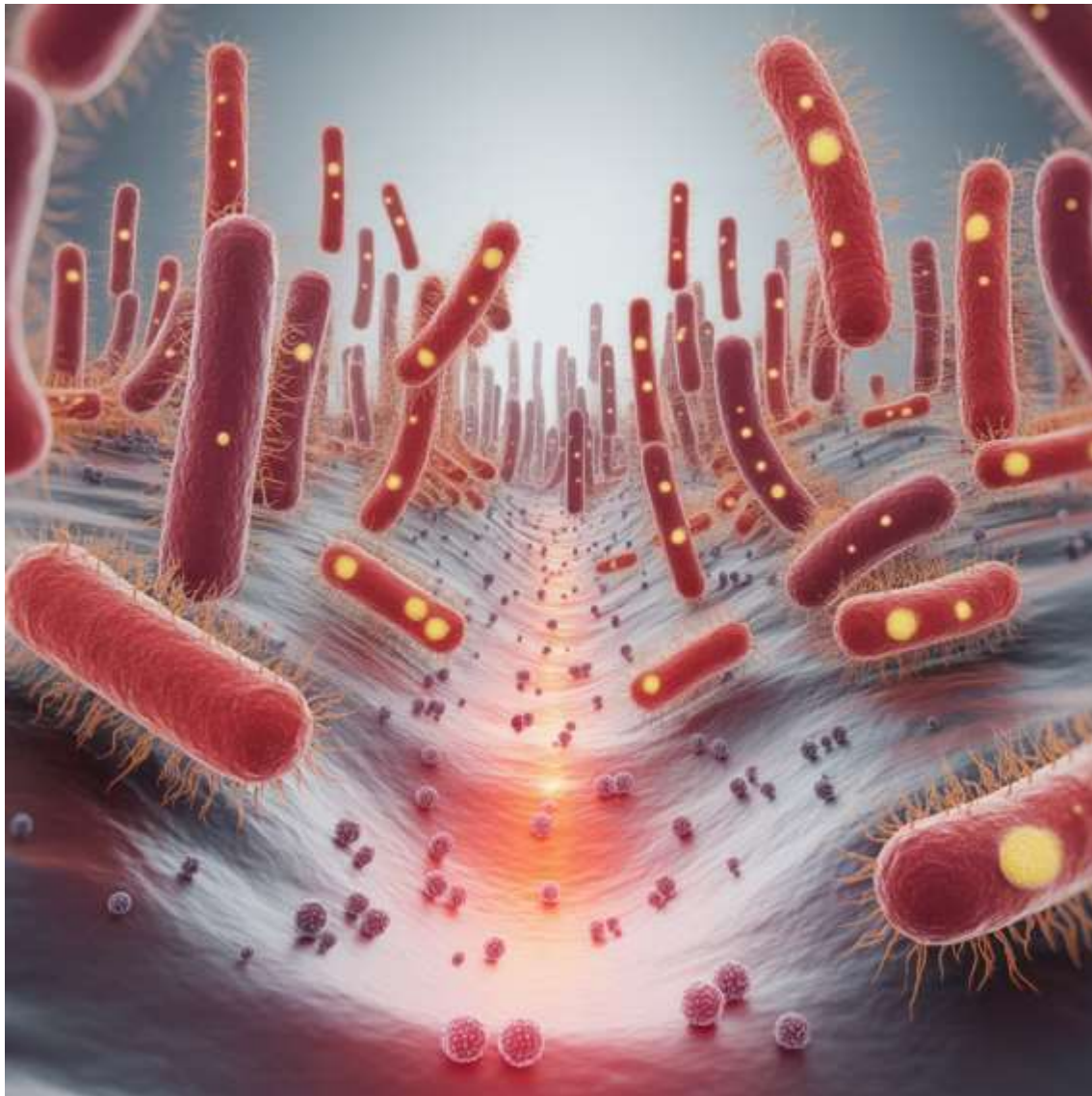
Miller WD, Keskey R, Alverdy JC. *Sepsis and the Microbiome: A Vicious Cycle*. J Infect Dis. 2021;223(Suppl 3):S264–9.

Vloga mikrobioma – zakaj ravno črevesni mikrobiom?



Črevesni mikrobiom predstavlja edinstveno okolje, kjer se srečujejo gostitelj, koristni mikroorganizmi in potencialni patogeni. To dinamično ravnoesje neposredno vpliva na dovzetnost za okužbe in razvoj sepse.

Kaj je črevesni mikrobiom



Kompleksen ekosistem v nas

Črevesni mikrobiom je skupnost trilijonov mikroorganizmov, ki živijo v našem prebavnem traktu. To vključuje bakterije, viruse, glive in arheje, ki tvorijo kompleksen ekosistem.

1000+ vrst

Različnih bakterijskih vrst v zdravem črevesju

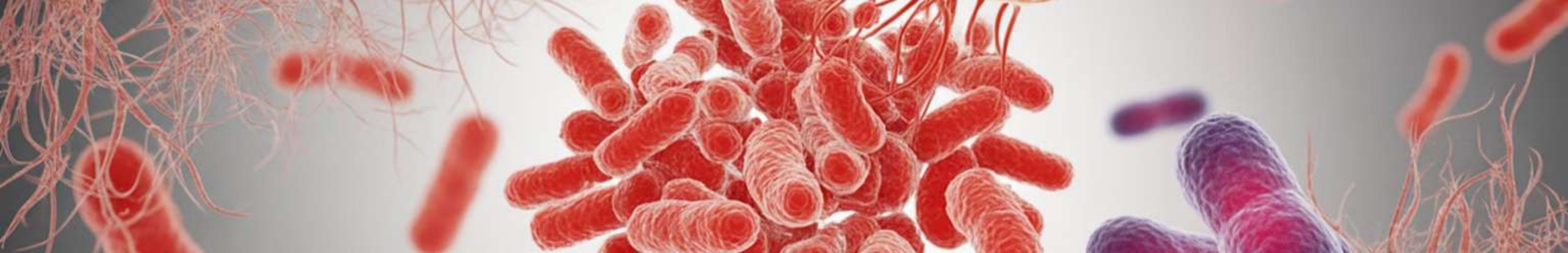
Individualna

Vsak posameznik ima edinstveno sestavo mikrobioma

Dinamična

Sestava se spreminja z življenjskim slogom in zdravjem

Zdrav mikrobiom je raznolik in stabilen. Glavne bakterijske skupine vključujejo *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* in *Proteobacteria*, vsaka z edinstveno vlogo pri vzdrževanju zdravja.



Mikrobiom kot regulator imunskega sistema



Imunski trening

Mikrobiota "uči" imunski sistem prepoznavati sovražnike od prijateljev in pravilno odgovarjati na grožnje



Uravnotežen odziv

Preprečuje pretirane vnetne reakcije, ki lahko vodijo v sepso in vzdržuje protivnetne mehanizme



Produkcija mediatorjev

Proizvaja kratke maščobne kisline, ki regulirajo imunske celice in krepijo črevesno pregrado

Mikrobiom deluje kot "imunski orkester", ki usklajuje lokalne in sistemske imunske odzive. Porušeno ravnovesje lahko vodi v imunsko disfunkcijo in povečano dovzetnost za sepso.

Mikrobiom "prva obrambna linija" proti okužbam

Normalna mikrobiota

- preprečuje kolonizacijo patogenov (**colonization resistance**) z izpodrivanjem za hranila in prostor
- Proizvaja **protimikrobne peptide** in metabolite (SCFA), ki krepijo črevesno bariero
- Klinične raziskave: izguba raznolikosti in prevlada patogenih rodov (npr. *Enterococcus faecium*, *Proteobacteria*) poveča tveganje za sepso
- Antibiotiki z aktivnostjo proti anaerobom so glavni sprožilec disbioze → povečana možnost invazivnih okužb

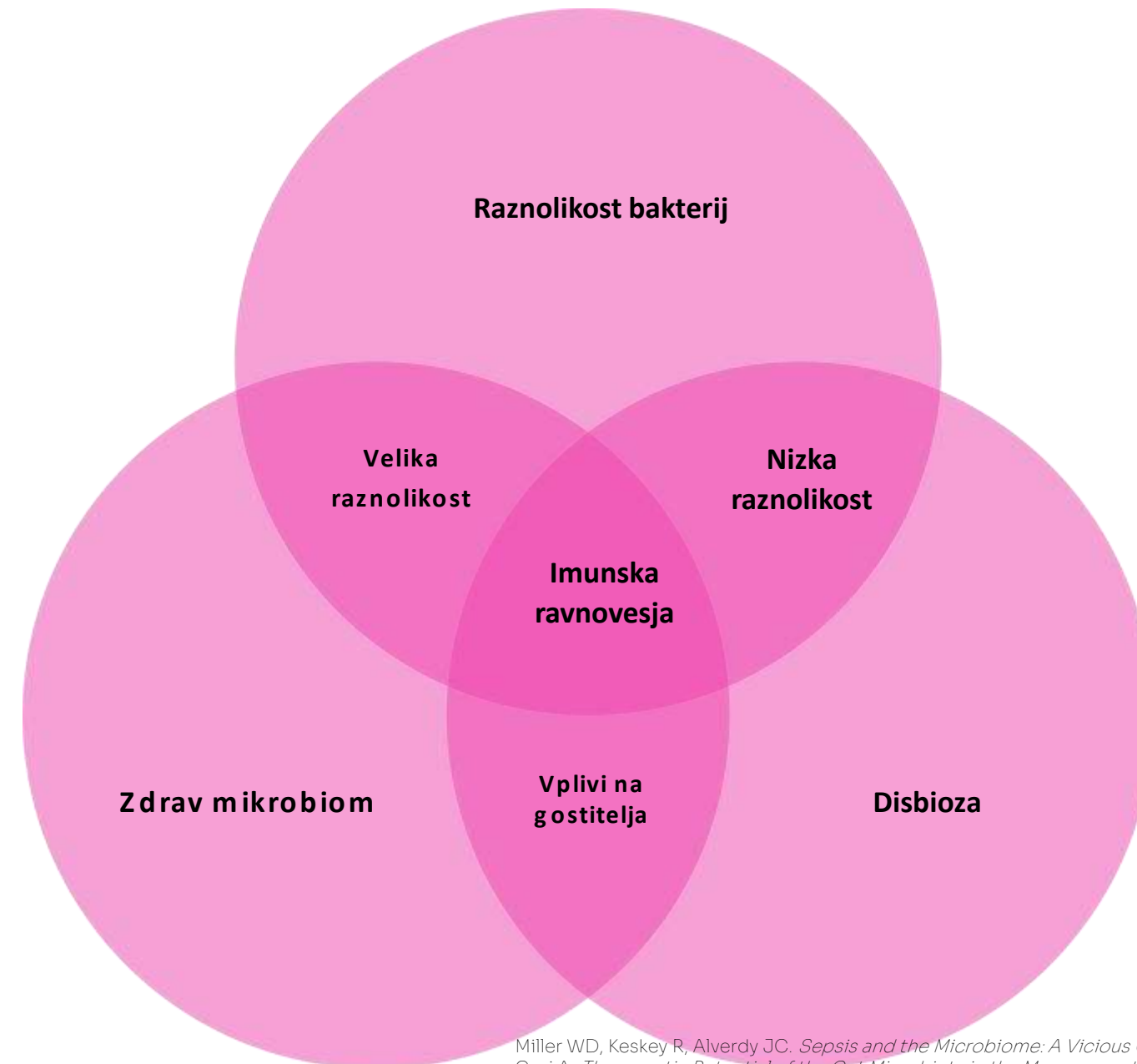


Ključni koncept: Kolonizacijska odpornost

To je sposobnost normalne mikrobiote, da prepreči naselitev in rast patogenih mikroorganizmov. Deluje preko tekmovanja za hranila, prostor in produkcije antimikrobnih snovi.

Raziskave kažejo, da izguba anaerobnih bakterij, kot so *Bifidobacterium* in *Faecalibacterium prausnitzii*, dramatično poveča tveganje za kolonizacijo z večkratno odpornimi patogeni in posledično za razvoj sepse.

Spremembe mikrobioma in tveganje za sepso



Miller WD, Keskey R, Alverdy JC. *Sepsis and the Microbiome: A Vicious Cycle*. J Infect Dis. 2021;223(Suppl 3):S264–9. Bassetti M, Bandera A, Gori A. *Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Management of Sepsis*. Crit Care. 2020;24(1):105.

Zdrav mikrobiom

Velika raznolikost, dominantne koristne bakterije (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*), močna črevesna pregrada, uravnotežen imunski odziv

Disbioza

Zmanjšana raznolikost, povečanje patogenih bakterij (*Enterococcus*, *Candida*), oslABLJena pregrada, pretirani ali oslABLJen imunski odziv

Posledice

Translokacija bakterij, sistemska vnetna reakcija, organske disfunkcije, razvoj sepse in septičnega šoka



Vloga antibiotikov pri porušenem ravnovesju

1

Pred antibiotično terapijo

Stabilen, raznolik mikrobiom z močno kolonizacijsko odpornostjo

2

Med antibiotično terapijo

Masovno uničevanje bakterij, posebno anaerobov, ki so ključni za zaščito

3

Kritično obdobje

Okno dovzetnosti za kolonizacijo s patogeni in večkratno odpornimi bakterijami

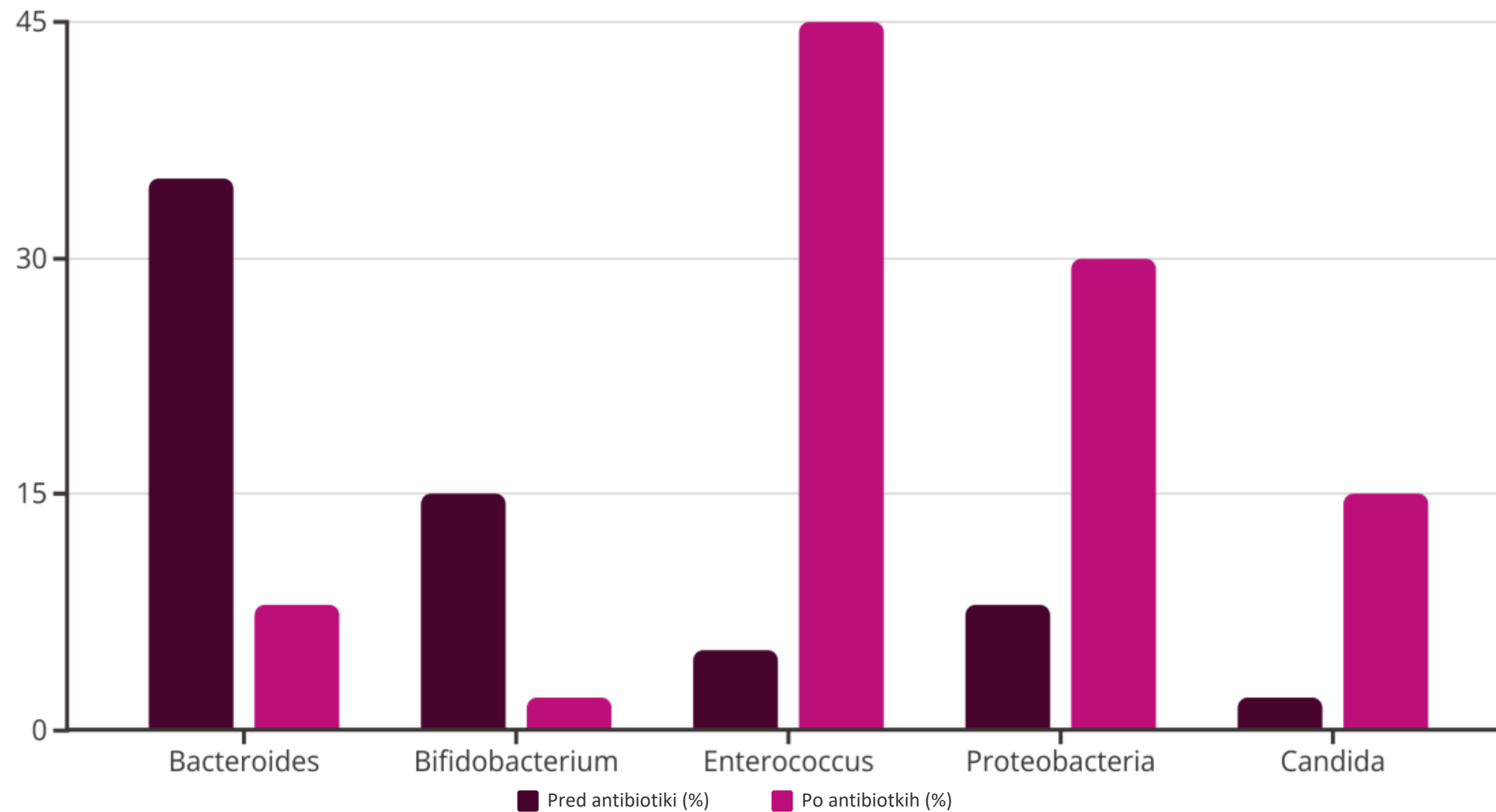
4

Posledice

Povečano tveganje za invazivne okužbe, sepso in ponavljajoče se okužbe

Antibiotiki z širokim spektrom, posebno tisti z aktivnostjo proti anaerobom (npr. klindamicin, amoksisicilin/klavulanska kislina), najbolj drastično vplivajo na mikrobiom. Obnova lahko traja tedne do mesece.

Sprememba mikrobioma



Grafikon prikazuje dramatične spremembe v sestavi mikrobioma po antibiotični terapiji. Opazimo lahko drastičen upad koristnih bakterij in povečanje potencialno patogenih mikroorganizmov, kar ustvari idealne razmere za razvoj okužb in sepse.

Klinične raziskave: povezava antibiotikov in kasnejše hospitalizacije zaradi sepse

Ključni dokazi iz literature

1 Retrospektivna kohortna študija (2019)

Analiza 250.000 bolnikov je pokazala 3,5-kratno povečanje tveganja za hospitalizacijo zaradi sepse v 90 dneh po antibiotični terapiji

2 Pediatrična populacija

Otroci, ki so prejeli antibiotike v prvem letu življenja, imajo 40% višje tveganje za poznejše sistemske okužbe

3 Trajanje učinka

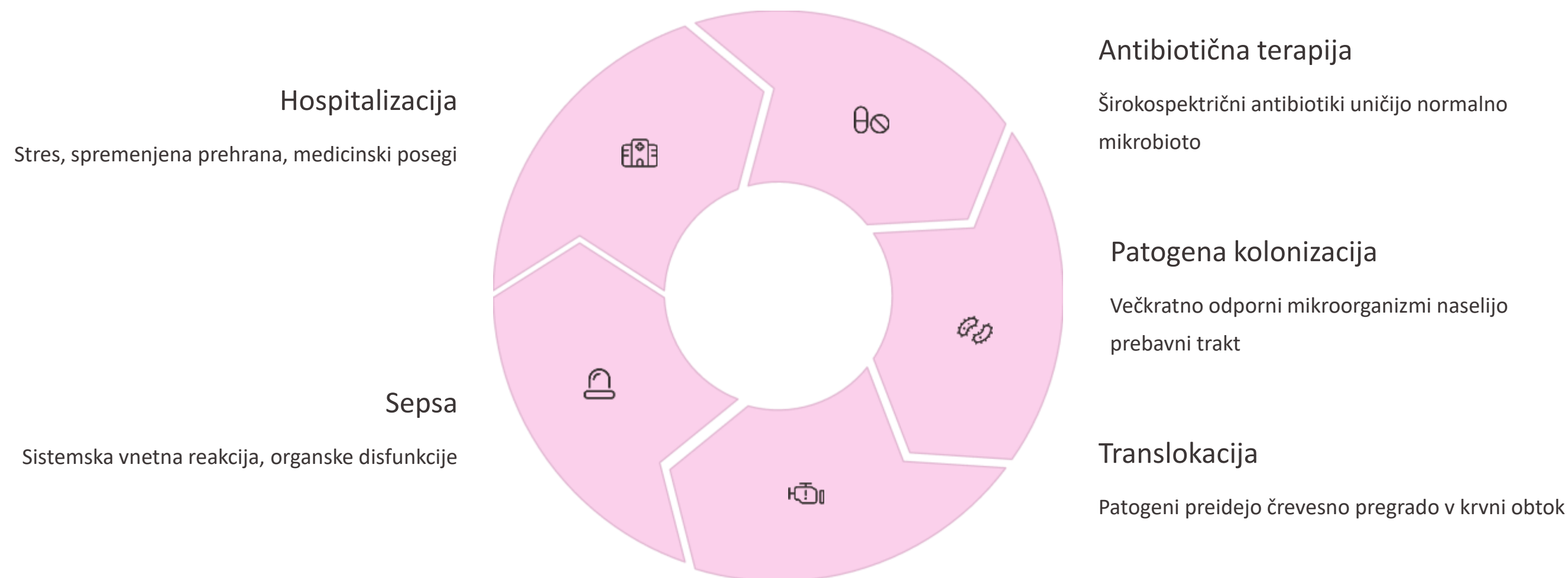
Povečano tveganje za sepso ostaja prisotno do 12 mesecev po zaključeni antibiotični terapiji



⚠ Pomembno

Vsak dodatni dan antibiotične terapije poveča tveganje za kasnejšo sepso za 5-8%. To poudarja pomen nadzorovane rabe antibiotikov.

Mikrobiom pri kritično bolnem



Pri kritično bolnih se mikrobiom spremeni že v prvih 72 urah hospitalizacije. Raziskave kažejo, da se raznolikost zmanjša za 40-60%, kar ustvarja pogoje za razvoj bolnišničnih okužb.

Črevesni mikrobiom in imunski odgovor



Lokalna imunost

Mikrobiota aktivira črevesne imunske celice (Th17, Treg), ki vzdržujejo ravnovesje med toleranco in obrambo

Sistemska modulacija

Metaboliti mikrobioma (SCFA, triptofan) vplivajo na imunske celice po vsem telesu in modulirajo vnetni odziv

Epigenetska regulacija

Mikrobiomski produkti spreminjajo izražanje genov, povezanih z imunsko funkcijo in protivnetnimi potmi

Medsebojna komunikacija med mikrobioto in imunskim sistemom



Kompleksna signalna mreža

Mikrobiota in imunski sistem komunicirata preko številnih molekularnih poti, ki neposredno vplivajo na odziv gostitelja na okužbe.

- 1 Toll-like receptorji**
Prepoznavajo bakterijske komponente in aktivirajo imunski odziv
- 2 Kratke maščobne kisline**
Butirat, acetat, propionat modulirajo aktivnost makrofagov
- 3 Citokinski profil**
Uravnotežena produkcija IL-10, TNF- α , interferon- γ

Ko se to ravnovesje poruši zaradi disbioze, nastane disregulacija imunskega odziva, ki lahko vodi v pretirano vnetno reakcijo ali, nasprotno, v imunsko paralizo – oba stanja povečujeta tveganje za sepso.



Dokazi iz živalskih modelov

„Germ free“ miši

Miši brez mikrobioma imajo 10-kratno višjo smrtnost pri okužbi s patogeni kot kontrolne miši z normalnim mikrobiomom

Antibiotična obravnava

Miši, obravnavane z vankomicinom, pokažejo 100-kratno povečanje kolonizacije s *C. difficile* in višjo smrtnost

Probiotična zaščita

Dodajanje *Lactobacillus* je zmanjšalo smrtnost pri sepsi za 40% preko modulacije citokinskega odziva

"Živalski modeli jasno kažejo, da je zdrav mikrobiom bistven za preživetje pri sepsi. Brez mikrobioma postane gostitelj izjemno dovzeten za okužbe." – *Nature Reviews Microbiology*, 2023

Eksperimentalni dokazi podpirajo klinične opazke o povezavi med mikrobiomom in sepsom. Ti modeli omogočajo testiranje novih terapevtskih pristopov.

Primeri iz kliničnih poročil

Primer 1: 67 letna bolnica

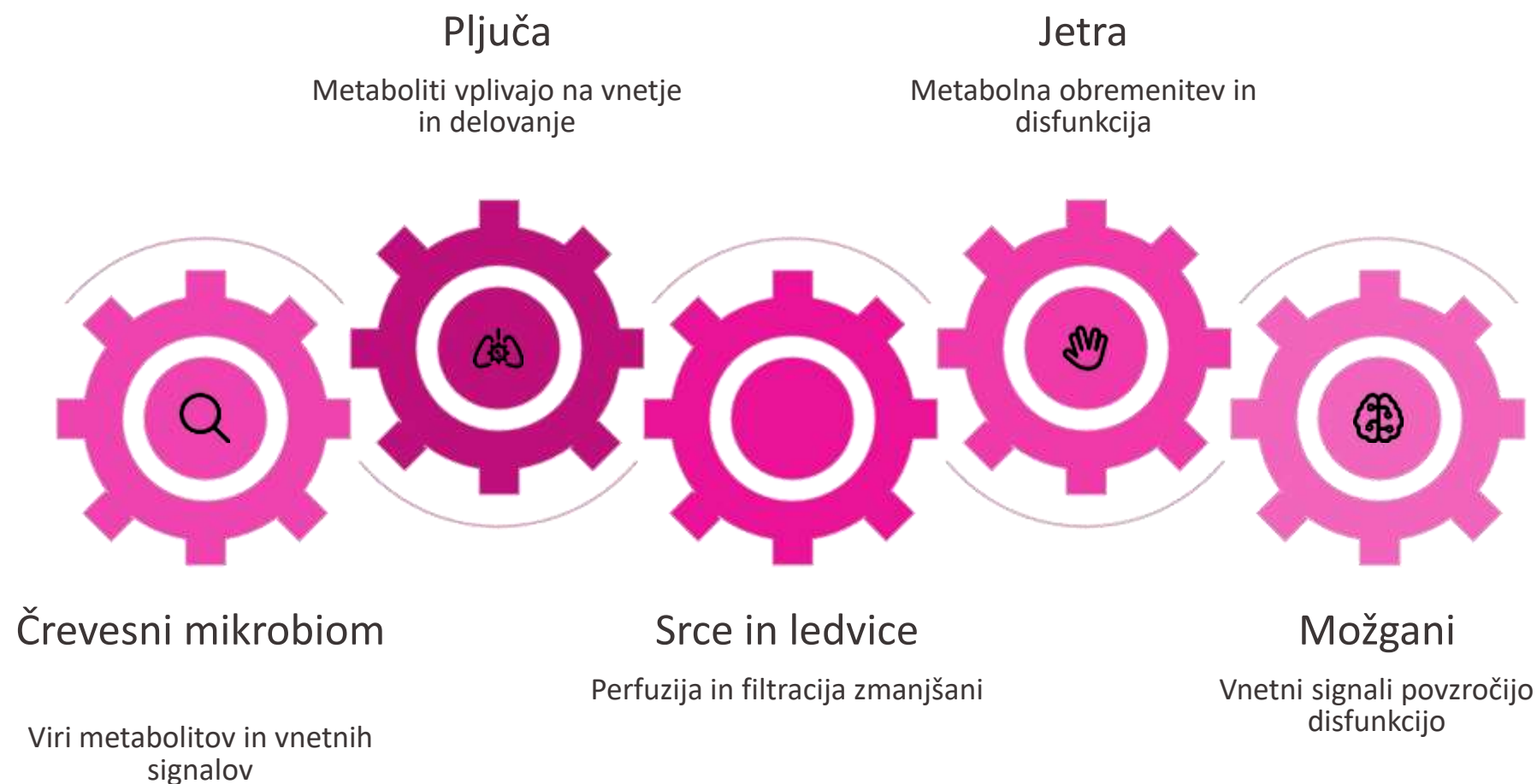
Bolnica po 1 tedenskem zdravljenju zaradi pljučnice je razvila *C. difficile* kolitis. Mikrobiomska analiza je pokazala popolno odsotnost vrste *Bacteroides*.

Primer 2: Hematološki bolnik

Primer 3: Otrok

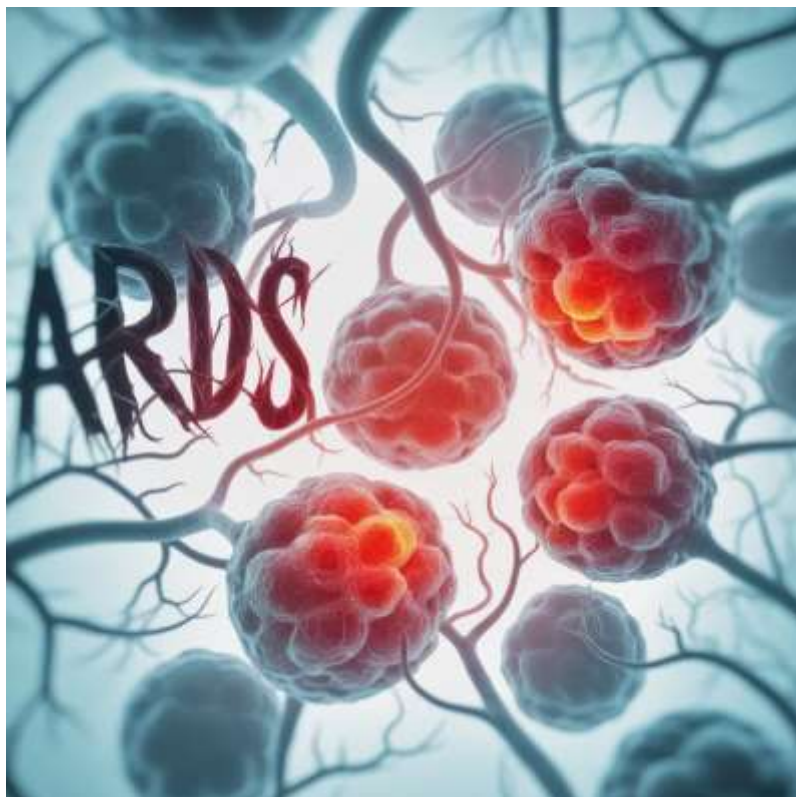
Antibiotiki, čeprav potrebni za zdravljenje okužb, lahko ustvarijo pogoje za razvoj kasnejših, pogosto resnejših okužb zaradi porušenega mikrobiomskega ravnovesja.

Mikrobiom in organske disfunkcije



Črevesni mikrobiom vpliva na funkcijo oddaljenih organov preko kompleksnih sistemskih poti. Pri sepsi te povezave postanejo patološke in prispevajo k multiorganski odpovedi.

Pljuča: translokacija črevesnih bakterij in ARDS



Os črevesje-pljuča pri sepsi

Raziskave kažejo, da se črevesne bakterije lahko translocirajo v pljuča preko limfnega sistema in povzročijo akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS).

01

Porušena črevesna pregrada

Vnetje in disbioza oslabita epiteljsko pregrado

02

Bakterijska translokacija

Po Gramu negativne bakterije prehajajo v limfni sistem

03

Pljučno vnetje

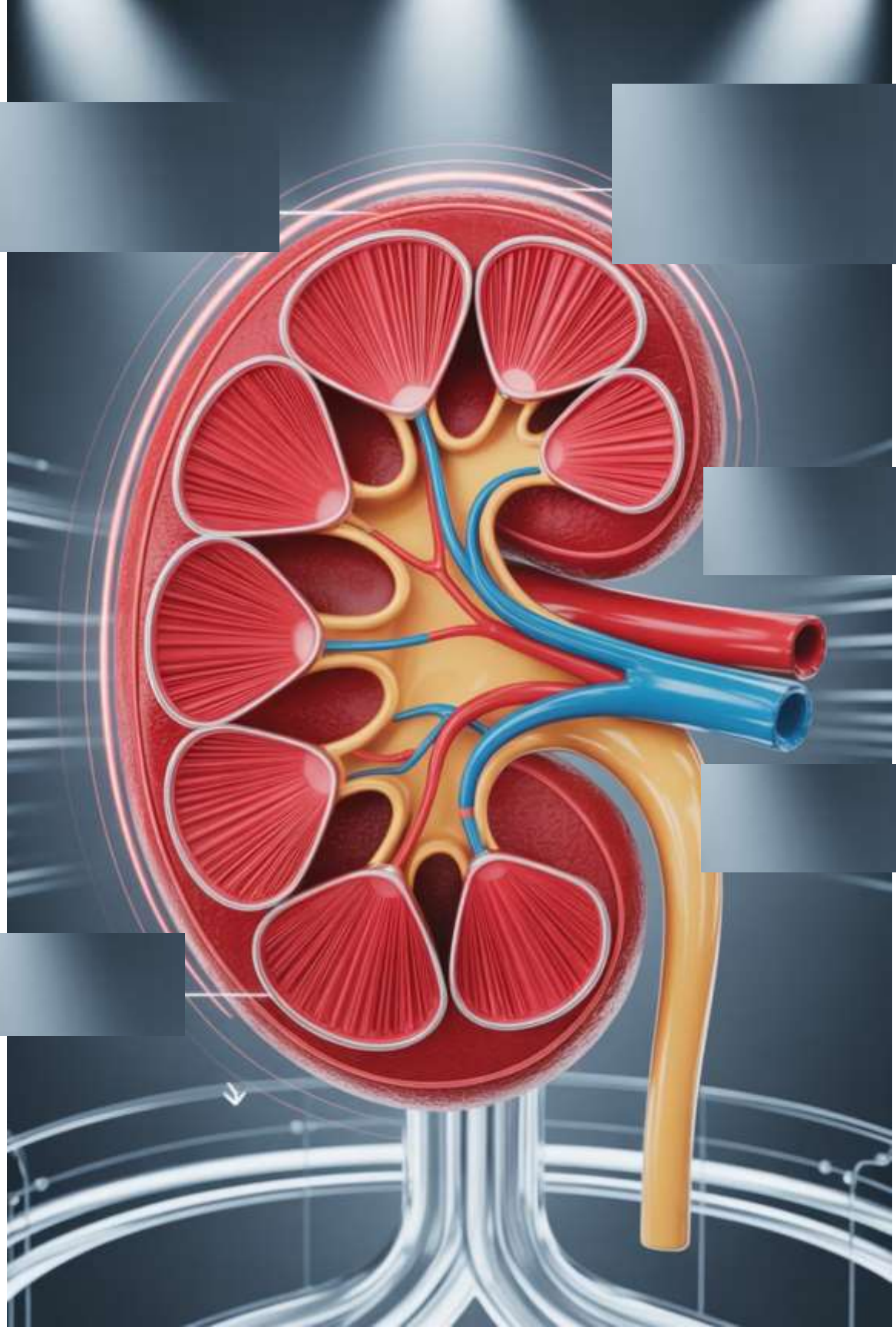
Endotoksini aktivirajo alveolarne makrofage

04

ARDS

Povečana kapilarna prepustnost in pljučni edem

Bolniki z disbiozo imajo 60% višjo pojavnost ARDS pri sepsi. Probiotska terapija z *Lactobacillus rhamnosus* lahko zmanjša pljučno vnetje za 35%.



Ledvice: mikrobiomski produkti (SCFA) in zaščita pred okvaro

Butirat

Glavni metabolit *Faecalibacterium prausnitzii* ščiti ledvične tubule pred vnetjem in oksidativnim stresom

Acetat

Zmanjšuje aktivacijo NF- κ B poti v ledvicah in preprečuje apoptozo ledvičnih celic

Propionat

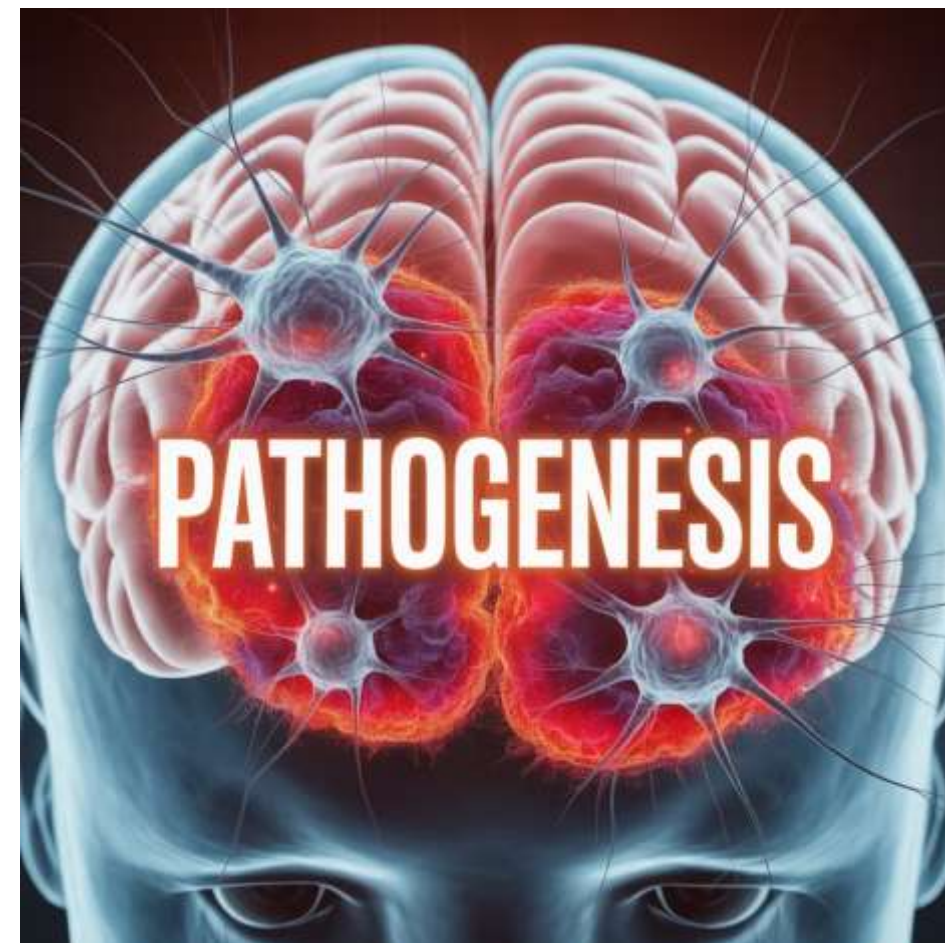
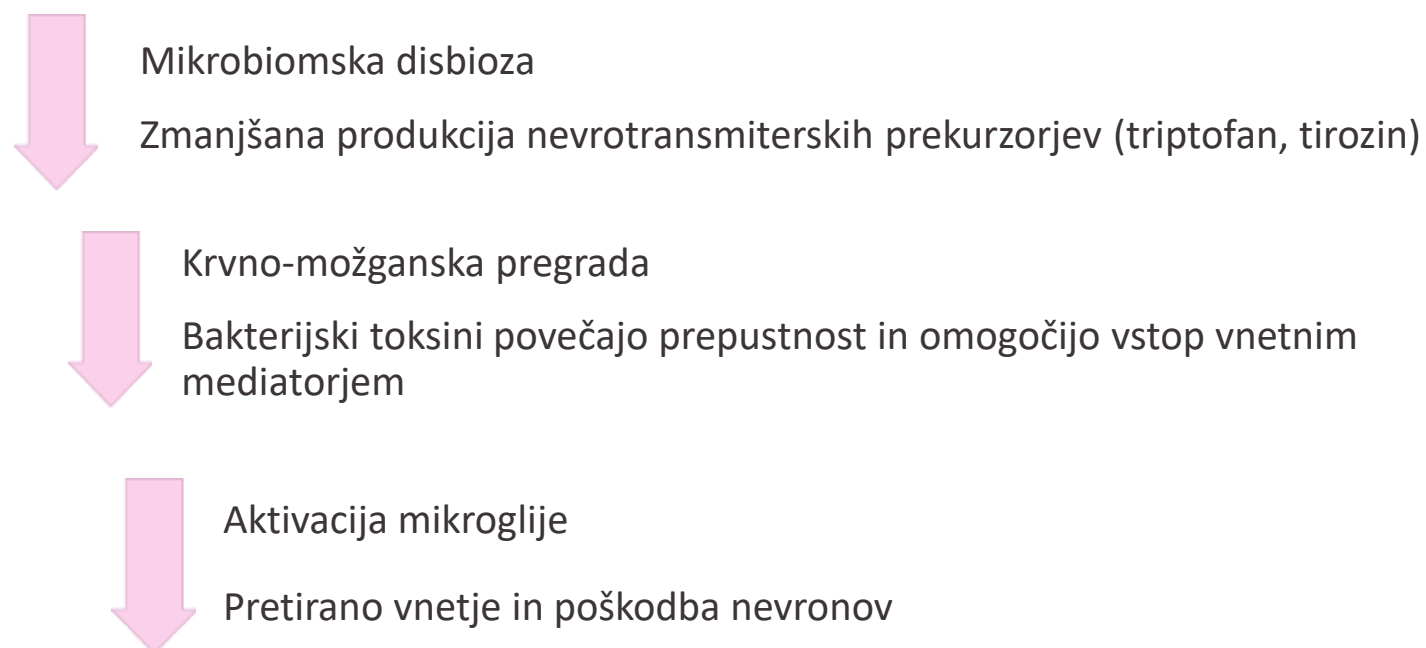
Modulira ledvični metabolizem in ohranja funkcijo glomerularne filtracije pri sepsi

Bolniki z nizko koncentracijo SCFA v blatu imajo višje tveganje za akutno ledvično okvaro pri sepsi.

Klinične raziskave nakazujejo, da dodatki prebiotikov, ki povečajo produkcijo SCFA, izboljšajo ledvično funkcijo pri kritično bolnih za 25–30%.

Možgani: mikrobiom in sepso–povezana encefalopatija

Sepso-povezana encefalopatija prizadene do 70% bolnikov s sepso in je povezana z dolgotrajnimi kognitivnimi težavami.

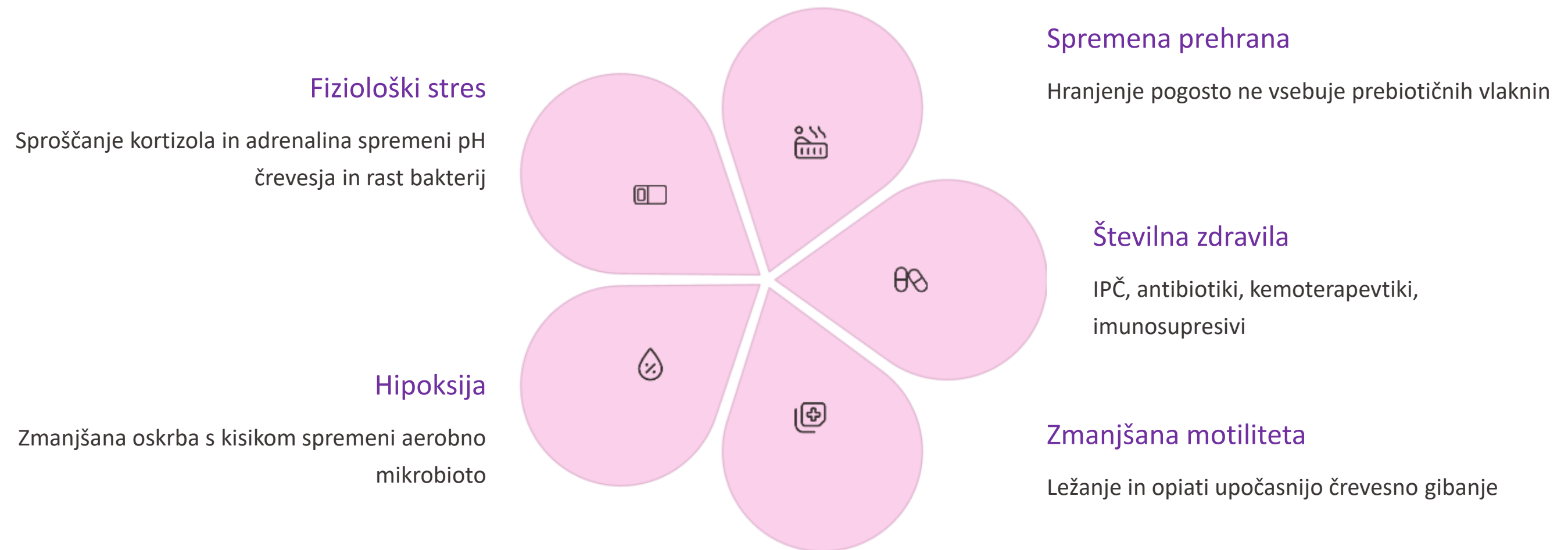


⊗ Dolgoročne posledice

40% preživelih sepse ima kognitivne težave, ki trajajo več let.
Povezava z mikrobiomom odpira nove možnosti preprečevanja.

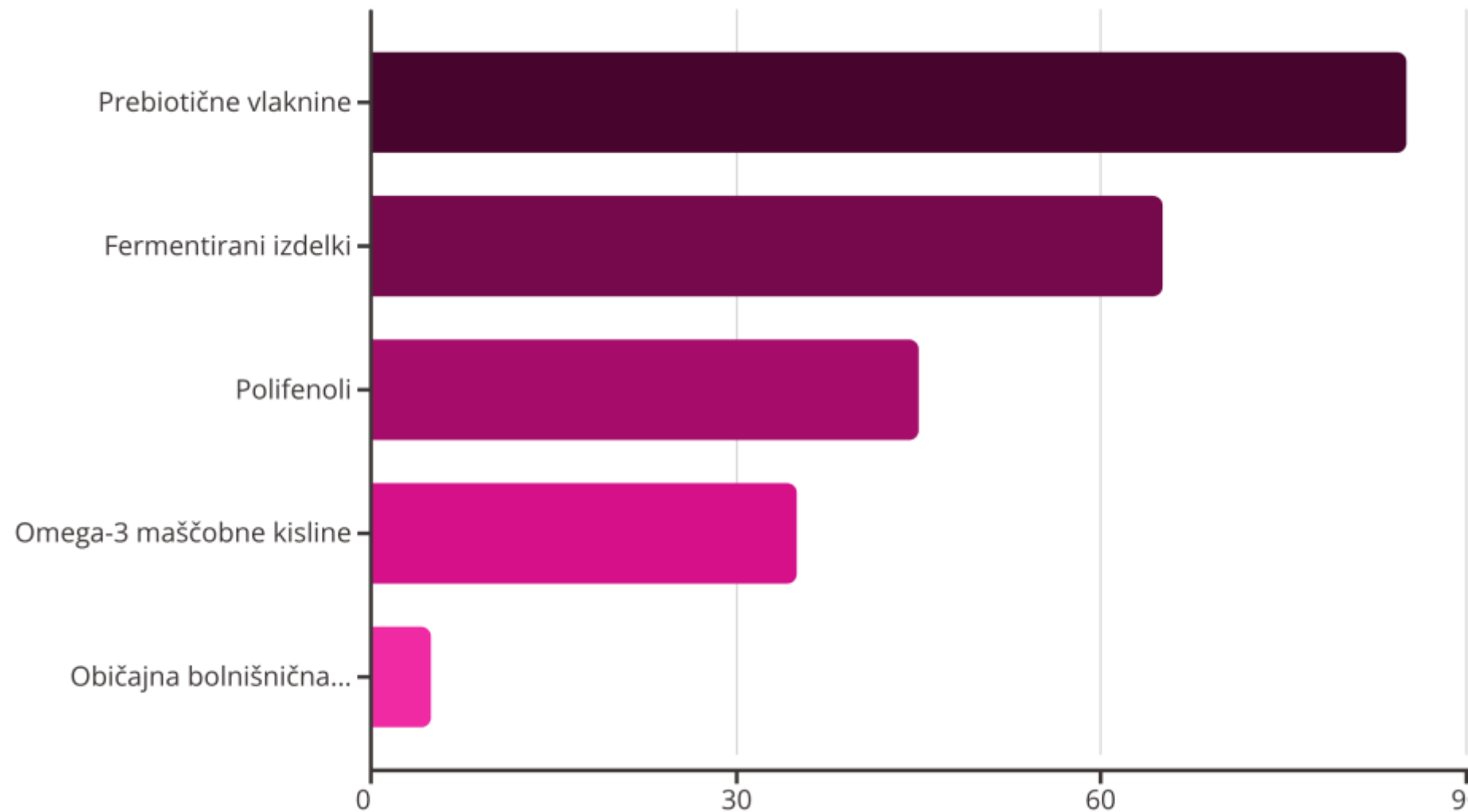
Raziskave kažejo, da probiotiki z *Bifidobacterium longum* lahko izboljšajo kognitivne funkcije in zmanjšajo septično encefalopatijo pri sepsi za 45%.

Kako kritična bolezen, prehrana in terapija spremenijo mikrobiom



Že en sam dan v bolnišnici lahko spremeni mikrobiom za 20%. Pri kritično bolnih se spremembe zgodijo še hitreje in so bolj izrazite, kar ustvarja začarani krog disbioze in okužb.

Vloga prehrane



Prehrana ima največji vpliv na sestavo mikrobioma. Prebiotične vlaknine hranijo koristne bakterije, medtem, ko običajna bolnišnična hrana ne podpira raznolikosti mikrobioma.

- **Inulin, oligofruktoza:** Hranijo *Bifidobacterium* in *Lactobacillus*
- **Škrob:** Spodbuja produkcijo butirata
- **B-glukan:** Krepi imunski sistem preko mikrobioma



NADZOROVANA RABA ANTIBIOTIKOV– nujnost pri zdravljenju sepe

Uravnoteženje med učinkovitostjo in ohranjanjem mikrobioma

1

Prilagojeni protokoli

Uporaba ozko-spektralnih antibiotikov, ko je to možno, na podlagi mikrobioloških rezultatov in lokalnih vzorcev odpornosti

2

Optimalna trajanja

Najkrajše možno trajanje zdravljenja - 5-7 dni namesto tradicionalnih 10-14 dni za večino okužb

3

Biomarkerji

Uporaba prokalcitonina in C-reaktivnega proteina za vodenje trajanja terapije in preprečevanje nepotrebnega podaljševanja

4

Mikrobiomsko-prijazni pristopi

Izogibanje antibiotikom z najhujšimi učinki na anaerobno mikrobioto

📌 Ključno sporočilo

Vsak nepotreben dan antibiotikov je dan izgubljene mikrobiomske raznolikosti. Pri sepsi je potrebno hitro in ustrezno zdravljenje, vendar z najkrajšim možnim trajanjem.

Eksperimentalne terapije: „lovilci antibiotikov“



Inovativni pristop k zaščiti mikrobioma

- Razvoj molekul, ki „lovijo“ antibiotike v črevesju in preprečijo škodo mikrobioti, ob tem pa vseeno omogočijo ustrezno koncentracijo antibiotika na mestu okužbe
- Prvi podatki zmanjšanje motenj mikrobiote in boljše ohranjanje raznolikosti
- Trenutno še eksperimentalno – ni rutinske uporabe

Razvoj (2020-2022)

Dizajn molekul, ki selektivno vežejo antibiotike v črevesju

1

Faza I klinične raziskave

Varnostne raziskave na prostovoljcih (2023-2024)

3

Predklinične raziskave

Testiranje na živalskih modelih - obetavni rezultati

2

Prihodnost

Faza II/III raziskave pri kritično bolnih bolnikih

4

"Lovilci antibiotikov predstavljajo paradigmski premik - omogočajo nam zdravljenje okužb, ne da bi škodili našim koristnim bakterijam." - Science Translational Medicine, 2024

Miller WD, Keskey R, Alverdy JC. *Sepsis and the Microbiome: A Vicious Cycle*. J Infect Dis. 2021;223(Suppl 3):S264-9.



Prebiotiki in probiotiki – kje smo danes?

Probiotiki

Potencialne koristi

Zmanjšanje z antibiotiki povezanih zapletov, krajši čas hospitalizacije pri nekaterih populacijah

Tveganja

Poročila o fungemiji in bakteriemiji, posebno pri imunsko oslabljenih bolnikih

Trenutni status

Uporaba individualna, potrebne dodatne raziskave o varnosti

Prebiotiki

Boljši varnostni profil

Naravne vlaknine ne predstavljajo tveganja za okužbe

Selektivno delovanje

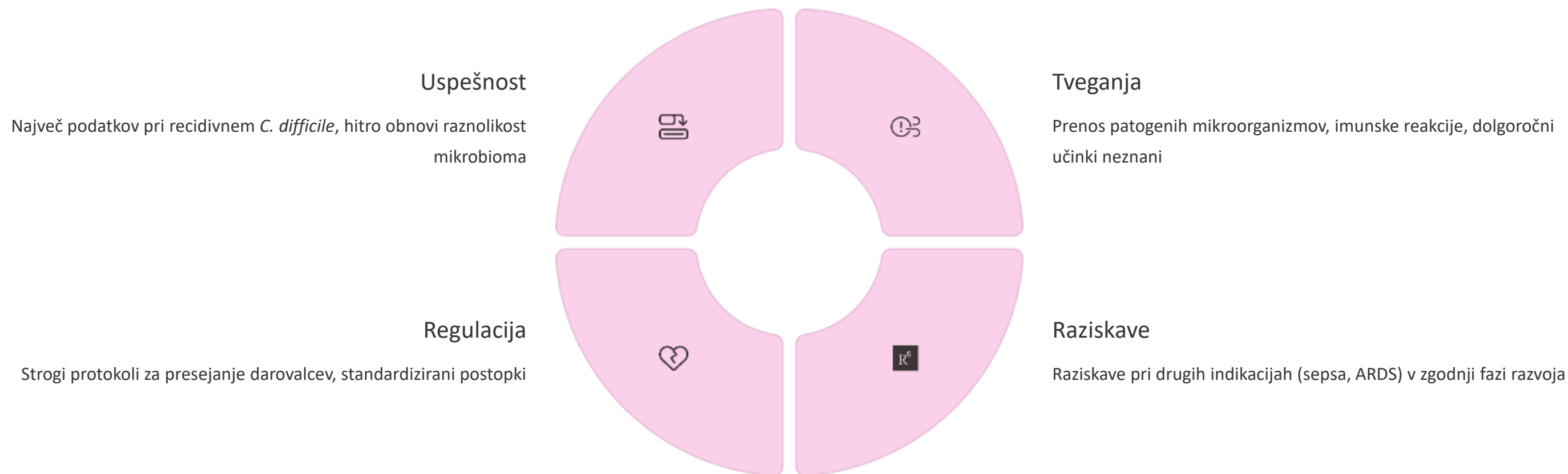
Spodbujajo rast koristnih bakterij (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*)

Klinični dokazi

Zmanjšanje vnetnih markerjev in boljša imunska funkcija

- **Probiotiki:** nekaj podatkov o koristih, a tudi tveganja (primeri fungemije, bakteriemije)
- **Prebiotiki** (vlaknine) imajo boljši varnostni profil – spodbujajo rast zaščitnih bakterij
- Trenutno ni jasnih priporočil za rutinsko uporabo pri sepsi – uporaba individualno

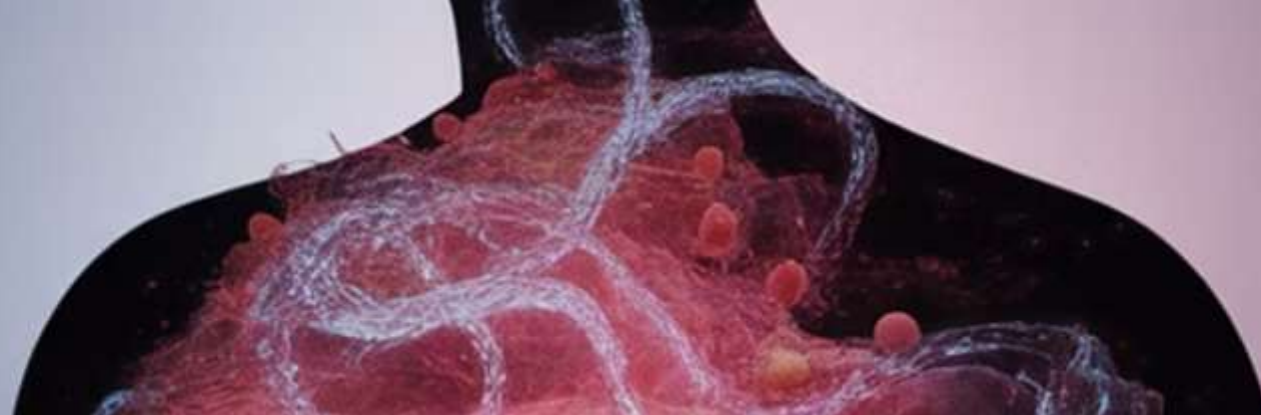
FMT – priložnosti in nevarnosti



Prihodnost FMT

Razvoj sintetičnih mikrobiomskih konzorcijev, ki bi kombinirali učinkovitost FMT z boljšim varnostnim profilom. Prvi izdelki pričakovani do leta 2027.

Transplantacija fekalne mikrobiote predstavlja najradikalnejši pristop k obnovi mikrobioma. Potrebne so dodatne raziskave za širšo uporabo pri sepsi.



Zaključek

Mikrobiom kot ključni člen v boju proti sepsi

Paradigmatski premik

Od obravnave sepse kot akutnega stanja k razumevanju vloge mikrobiomskega ravnovesja v preprečevanju in zdravljenju

Kompleksna interakcija

Mikrobiom vpliva na lokalno in sistemske imunost, organske funkcije ter odziv na terapijo

Novi terapevtski cilji

Ohranjanje in obnova mikrobiomskega ravnovesja kot pomemben del celostnega pristopa k obravnavi sepse

Razumevanje vloge črevesnega mikrobioma pri sepsi odpira nove možnosti za preprečevanje, zgodnje odkrivanje in zdravljenje tega kompleksnega sindroma. Prihodnost medicine leži v personaliziranih pristopih, ki upoštevajo individualno mikrobiomsko sestavo.

Kaj lahko uporabimo že danes



Nadzorova raba antibiotikov

Najkrajša možna trajanja, ozko-spektralni antibiotiki, ko je mogoče.
Izogibanje nepotrebnim antibiotikom pri virusnih okužbah!



Mikrobiomsko-prijazna prehrana

Vključevanje prebiotičnih vlaknin v enteralno prehrano kritično bolnih. Izogibanje IPČ, kjer to ni nujno potrebno.



Biomarkerji

Uporaba biomarkerjev za vodenje trajanja antibiotične terapije.
Redno spremljanje vnetnih kazalnikov.



Preventivni ukrepi

Higiena rok, preprečevanje bolnišničnih okužb, zgodnja mobilizacija bolnikov. Omejitve uporabe IPČ.



Praktični nasveti za klinično prakso

- Razmisliti o mikrobiomskih posledicah vsake odločitve
- Dokumentirati indikacije za antibiotike
- Redno preverjati možnost de-eskalacije terapije
- Spodbujati čim hitrejši prehod na enteralno prehrano

Že danes lahko z ozaveščenostjo o povezavi med mikrobiomom in sepso izboljšamo kakovost oskrbe naših bolnikov. Majhne spremembe v rutinski praksi lahko prinesejo velike koristi.

Pogled v prihodnost



Personalizirana medicina

Analiza individualnega mikrobioma za napovedovanje tveganja za sepso in prilagajanje terapije



Umetna inteligenca

AI algoritmi za interpretacijo mikrobiomskih podatkov in optimizacijo antibiotične terapije v realnem času



Hitri diagnostični testi

Point-of-care testi za analizo mikrobioma in napovedovanje tveganja za okužbe



Napredne terapije

Sintetični mikrobiomski konzorciji, "pametni" probiotiki, ciljana prebiotična terapija



Globalno spremljanje

Mreže za spremljanje mikrobiomskih trendov in zgodnje odkrivanje epidemij

"Prihodnost medicine pri sepsi ni le v hitrejšem zdravljenju, temveč v razumevanju in ohranjanju ravnovesja, ki preprečuje nastanek bolezni."

V naslednjih 10 letih pričakujemo revolucijo v obravnavi sepse, kjer bo mikrobiom postal osrednji del diagnostike, terapije in preprečevanja. To bo zahtevalo interdisciplinarno sodelovanje in kontinuirano izobraževanje zdravstvenih delavcev.

Hvala za pozornost!

