

Patofiziološke osnove krvotočnih urušaja

Zdenko Kovač i Dražen Belina

Zavod za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Rebro Zagreb

Pregled

UDK 616.13/14-001

Prispjelo: 20. studenog 1994.

Krvotočni urušaj sindrom je akutnog zatajenja krvotoka, koji uzrokuje postupno višeorgansko sustavno zatajenje. Gubitak dostatne arteriovenske razlike tlaka može biti posljedicom kardiogenih vazohipotonusnih i hipovolemijskih patogenetskih mehanizama. U kardiogenim urušajima zbog sistoličke i/ili dijastoličke disfunkcije, nastaje gubitak dostatne tlakotvorne funkcije srca. U vazohipotonusnim je urušajima oštećena prilagodbeni sposobnost žilja uz očuvan unutaržilni volumen krvi. Hipovolemijski urušaji se razvijaju kao posljedica gubitka krvnog volumena ispod prilagodbene sposobnosti kardiovaskularnog sustava. Krvotočni se urušaj često pojavljuje u patogenetski složenom obliku, koji uključuje dva ili sva tri osnovna patogenetska oblika sindroma. U kompenziranom stadiju je održana dostatna arteriovenska razlika tlakova u vitalnim organima. To se održavanje arteriovenske razlike tlakova postiže brojnim i snažnim negativnim neurohormonalnim homeostatskim spregama. Pri tome se u stanicama razvija diskretna hipenergoza tkiva (snižena koncentracija ATP-a u stanicama). U dekompenziranom se stadiju mnoge homeostatske sprege pretvaraju u pozitivne, što produbljuje hipenergozu u tkivima (često je koncentracija

ATP-a ispod 0,1 mmol/L). Krajnja hipenergoza može uzrokovati citoplazmatsku smrt stanice. Posljedično se razvija slom regulacijskih međuodnosa u organizmu, s mogućim letalnim ishodom na razini organizma. Patogenetski ishod krvotočnog urušaja odražava trajanje i stupanj hipoperfuzijske hipenergoze tkiva, te sposobnost prilagodbenog odgovora organizma (reaktivnost organizma). Na razini organizma posturušajne se promjene očituju kao potpuna uspostava funkcije, smanjenje funkcijske rezerve organa, afunkcija pojedinih organa te smrt organizma. Urušajna hipenergoza u tkivu očituje se prvo disfunkcijom, a potom strukturnim promjenama, te smrću stanice, koje se mogu prepoznati kao postupne funkcijske i morfološke promjene pojedinog organa. Usporednim je prikazom kliničkog očitovanja i patogenetskog razvitka sindroma naznačen razvitak od kompenziranog do dekompenziranog stadija. Dodatno k tome, u radu su sabrana posebna klinička pravila (empirijski kriteriji) prosudbe i prognoze stanja. Isto tako, u radu su ukratko raspravljani srodni hemodinamski poremećaji koji imaju zajednički patogenetski tijek s kompenziranom stadijem urušajne patofiziologije.

Ključne riječi: krvotočni urušaj

HIPOENERGOZA STANICA JE ZAJEDNIČKI PATOGENETSKI MEHANIZAM SVIH URUŠAJNIH SINDROMA

Sindrom krvotočnog urušaja može se patofiziološki definirati kao akutno zatajenje hemodinamike, koja izravno uzrokuje različiti stupanj ishemije i disfunkciju tkiva istodobno na pojedinim organima (19, 63). Zajednički hemodinamski pokazatelj svih krvotočnih urušaja je smanjenje arteriovenske razlike tlakova koji uzrokuje višesustavno zatajenje u organizmu. To smanjuje arteriovenske razlike tlakova, usporava protok krvi

u tkivu, što dovodi do hipoperfuzijske hipoenergoze stanica, koja se očituje disfunkcijom i na kraju smrću stanice. Sniženje unutarstanične koncentracije ATP-a (hipoenergoza) izravna je posljedica smanjenja protoka krvi kroz tkiva (31). Taj smanjeni protok ima učinak na energijsku, tvarnu i druge razmjene među tkivima. Budući da je unutarstanično poluvrijeme izmjene energenta ATP-a desetak sekundi do nekoliko minuta, zastoj se krvotoka u kliničkom smislu očituje naglom disfunkcijom nekih organa. Budući da su poremećaji svijesti i održavanje ortostatske ravnoteže brzo i prepoznatljivo očitovanje energijskog nedostatka u moždanim stanicama, oni služe kao izravni klinički

znak stanja (vidi kasnije). Krvotočni urušaj istodobno, pored brze stanične hipoenergoze, proizvodi tvarni nedostatak u tkivima, lokalno nagomilavanje metaboličkih proizvoda i toplinsku neravnotežu, što predstavlja narušavanje fiziološke dinamičke ravnoteže stanice (*equilibrium mobile*). Stupanj hipoenergoze funkcija je vremena trajanja smanjenog protoka krvi. Hipoenergoza ispod 1 Oexp-4 M ATP-a u stanici može dovesti do nepovratnih strukturnih promjena i citoplazmatske smrti stanice. (Fiziološka ravnoteža koncentracija ATP-a u tkivima iznosi 2-8 mmol/L (11)). Pri tom se razvija nepovratno oštećenje većine mitohondrija i raspredanje oksidativne fosforilacije (16). Stoga je, uz stupanj hipotenzije u patogenetskom smislu, za klinički ishod urušaja kritično zatečeno vrijeme od nastanka urušaja do liječničke obrade. Budući da je organizam razvio zaštitne odgovore na gubitak arteriovenske razlike tlakova, tek prebačaj njihova kapaciteta će energijski ugroziti tkivo i dovesti do smrti stanica i višesustavnog zatajenja organa.

Razvoj stanične hipoenergoze uzrokuje disfunkciju tkiva, čime se kompenzirani stadij prevodi u dekompenzirani. Produbljenje hipoenergoze je isto tako odgovorno za konverziju negativnih homeostatskih sprega u pozitivne, čime se produbljuje dekompenzirani stadij urušaja (vidi kasnije). Stanična hipoenergoza očituje se disfunkcijom tkiva i odgovarajućom kliničkom slikom. Kliničko očitovanje urušaja je akutno do subakutnog, a zahvaća, u različitoj mjeri, sve organe. U krvi se mogu utvrditi hipoksemija, laktacidemija, metabolička acidoza, hipobikarbonatemija (manjak baza), a pregledom u statusu bolesnika tahikardija, tahipneja, arterijska hipotenzija, snižen odnos sistoličkog arterijskog tlaka i frekvencija pulsa (Allgowerov indeks (1)), oslabljen ili nepalpabilan puls na perifernim arterijama, površna hipotermija, blijeda i vlažna koža, oligurija do anurije, te različiti stupnjevi poremećaja svijesti (nemir, zastrtos, letargija, sopor, koma). Septički urušaj ima posebnosti u kliničkom očitovanju, zbog čega je zasebno u tekstu obrađen (vidi kasnije).

TRI OSNOVNE PATOGENETSKE VRSTE KRVOTOČNIH URUŠAJA

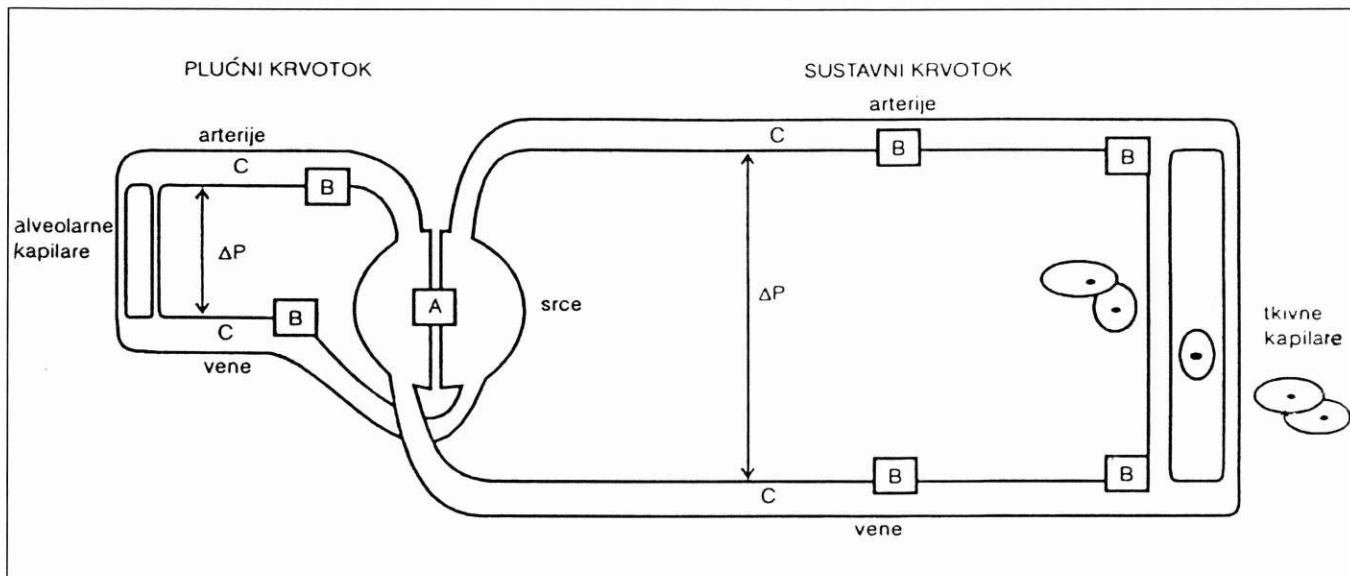
Krvotočni se urušaj može razviti kao posljedica triju patogenetski reznorodnih grupa poremećaja: nekompensibilnog gubitka volumena krvi, nekompensibilnog smanjenja srčane funkcije, te nekompensibilnog smanjenja tonusne prilagodbe žilnog stabla uz održanu anatomsku cjelovitost. Slika 1. shematski prikazuje te tri patogenetske razine krvotočnog urušaja. Svaki od njih rezultira

smanjenjem arteriovenske razlike tlakova smanjenjem arterijskog, povećanjem venskog tlaka ili/ i promjenama oba tlaka istodobno. Stoga su mjerenja tih tlakova (arterijski, venski, plućni zaporni tlak malih arterija) u prosudbi kliničkog stanja bolesnika od ključne važnosti za patogenetsku prosudbu i liječenje. Mjerenje arterijskih tlakova i mjerenje pulsa daju dobru i jednostavnu orijentaciju o arterijskim tlakovima. Tlakovi u gornjoj šupljoj veni (i desnom atriju) otkrivaju promjene na venskoj strani. Zaporni tlak u malim plućnim arterijama (mjeren Swan-Ganzovim kateterom) održava tlakove u plućnim venama i lijevom atriju, a pokazatelj je funkcije lijeve klijetke. Slika 2. pokazuje vrijednosti venskih tlakova u odnosu na minutni volumen srca u tri patogenetske grupe stanja. Osnovni patogenetski mehanizmi tih triju grupa stanja ukratko su opisani: u tablici 1.

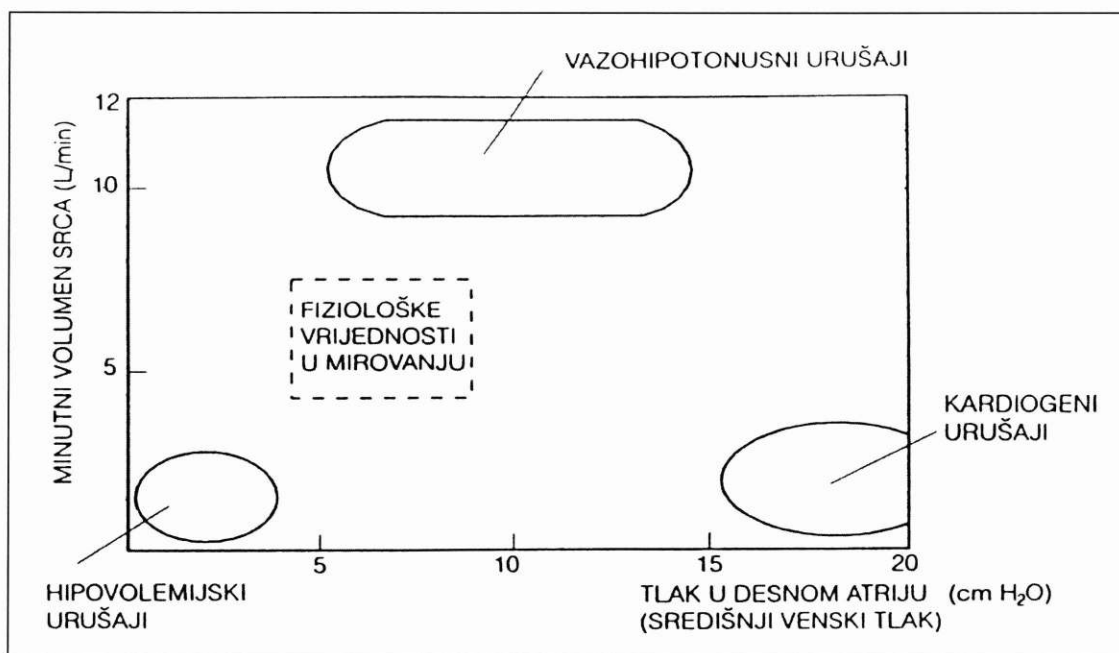
Hipovolemijski urušaji posljedica su gubitka kolajuće krvi ispod razine prilagodbe žilnog sustava. Naglom smanjenju volumena za više od približno 35% (znači ispod 36-45 ml/kg tjelesne mase kod žena, odnosno 39-49 ml/kg kod muškaraca) žilje se, uz maksimalnu kontrakciju svojeg mišićnog sloja, ne može prilagoditi gubitku volumena krvi, zbog čega padaju čak i venski tlakovi ispod fizioloških vrijednosti (vidi sliku 2). U tablici 2. razrađeni su etiopatogenetski mehanizmi nastanka pojedinih hipovolemijskih krvotočnih urušaja.

Kardiogeni urušaji nastaju zbog sistoličke i/ ili dijastoličke disfunkcije srca, koja uzrokuje smanjenje tlakotvorne srčane funkcije. Takvo stanje pokazuje izrazito smanjenu površinu krivulje rada srca, a posljedična smanjena arteriovenska razlika tlakova proizvodi sustavnu hipoperfuziju tkiva. U tablici 3. navedeni su patogenetski mehanizmi pojedinih kardiogenih urušaja. Promjene u miokardu i srčanim zaliscima mogu izravno ili/ i posredno smanjiti sistolički mehanički rad srca, do kliničkog očitovanja urušajem. Disfunkcija osrčja (tamponada, konstriksijski perikarditis) i velikih krvnih žila (vidi tablicu 1.) uzrokuju dijastoličku disfunkciju srca s urušajnim očitovanjem. U slici 2. istaknuto je da se svi kardiogeni urušaji očituju izrazitim smanjenjem minutnog volumena srca i porastom venskih tlakova pred srcem. Porast tlaka u desnom atriju uzrokuje proširenje vena na vratu i hepatomegaliju, a porast tlaka u lijevom atriju uzrokuje plućni edem i porast zapornog tlaka u plućnim arterijama. Oba tlaka su dijagnostički relevantna, budući da selektivno ukazuju na urušajnu patogenezu pripadnog dijela srca. Smanjenje kontraktilnosti srčanog mišića, dijastolička disfunkcija ili asinkroni rad dijelova srca dovode do gubitka dostatne arteriovenske razlike (35).

SLIKA 1.
SHEMATSKI PRIKAZ RAZINA ŽILNOSRČANOG SUSTAVA NA KOJIMA SE OSTVARUJU
PATOGENETSKI MEHANIZMI A) KARDIOGENIH, B) VAZOHIPOTONUSNIH I C)
HIPOVOLEMIJSKIH URUŠAJA



SLIKA 2.
SHEMATSKI PRIKAZ TRIJU OSNOVNIH PATOGENETSKIH GRUPA KRVOTOČNIH URUŠAJA
(KARDIOGENI, VAZOHIPOTONUSNI, HIPOVOLEMIJSKI) KOJE SE MOGU RAZLUČITI
MJERENJEM TLAKA U DESNOM ATRIJU I MINUTNOG VOLUMENA SRCA



U literaturi se kadšto izdvajaju embolije plućne arterije, tamponada srca i promjene u unutar srčanom lumenu kao zasebna patogenetska kategorija "opstruktivnog izvansrčanog urušaja" (10, 15, 16). Budući da takve "izvansrčane" promjene ugrožavaju sistoličku funkciju (akutno zatajenje

lijeve klijetke kod embolizacije, vidi tablicu 3.) i/ili dijastoličku srčanu funkciju (tamponada srca, konstriktivni perikarditis, promjene u lumenu srca), patogenetski ih je pravilno svesti na gubitak srčane funkcije. U tim je stanjima, iako drugim mehanizmima, smanjena tlakotvorna funkcija srca.

TABLICA 1.

Patogenetska podjela urušaja krvotoka temelji se na osnovnim mehanizmima razvitka pojedine vrste urušajnih stanja.

Vrsta urušaja	Klinička stanja	Patogenetski mehanizam urušaja
Kardiogeni	Veliki infarkt miokarda * Embolija plućne arterije ** Maligni poremećaji ritma rada srca Tamponada srca Nagli gubitak kontraktilnosti Porast izvanžilnog tlaka u prsištu	Smanjena proizvodnja arteriovenske razlike tlakova (smanjena tlakotvorna funkcija srca)
Vazohipotonusni	Septička stanja Anafilaktička stanja Neuropatogena stanja	Smanjena tonusna prilagodba žilja uz održan volumen krvi u organizmu #
Hipovolemijski	Krvarenja Masivna dehidracija organizma	Smanjenje volumena krvi ispod maksimalne žilne prilagodbe ##

* U stanjima gdje je zahvaćeno više od približno 40% mase srca.
 **Pri opstrukcijama većim od 70% lumena plućnog stabla.
 # Fiziološki volumen krvi 60-75 ml/kg tjelesne mase muškarca, odnosno 55-70 ml/kg tjelesne mase žene. Niže su vrijednosti u adipoznih, a više u mišićavih osoba.
 ## Najveća žilna volumna prilagodba u organizmu je do gubitka približno 35% volumena krvi pri naglom razvitku hipovolemije.

TABLICA 2.

Etiopatogenetska podjela hipovolemijskih urušaja.

Uzrok hipovolemije	Mehanizam nastanka hipovolemije
Krvarenja	A) Izvanjska -traumatsko oštećenje većih krvnih žila (pri traumatskoj amputaciji udova, ruptura karotida, itd), -arterijska i venska krvarenja u probavnom sustavu (u peptičkoj bolesti, varikoziteti jednjaka, angiodisplazija crijeva i druga), -krvarenje iz ženskog spolnog trakta (placenta praevia, metroragije, menoragije). B) Nutarnja -hematoraks zbog rupture arterija (međubrene arterije, ruptura aorte), -hematoperitonej zbog rupture slezene i jetre, rascjepne aneurizme aorte, te rupture abdominalne aorte, izvanmaterične trudnoće, ruptura maternice pri porođaju, -politraumatski hematomi, uključno i sindrom opsežnog nagnječenja tkiva (crush-ni sindrom).
Gubitak plazme	-gubitak proteina plazme u opeklinску tekućinu, -peritonitisi s velikom eksudacijom, -odvajanje tekućine u transcelularni prostor (pri ascitesu, hidrotoraksu, ileusu).
Gubitak vode i elektrolita iz izvanstaničnog prostora	-dehidracija organizma (proljevanja, povraćanja, preobilnim znojenjem, crijevne površne fistule, poliurijom), -endokrine hiponatrijemijske hipovolemije, -pojačano hlapljenje vode s oštećenih površina kože pri opeklinama, -ekscesivni edemi te pomak tekućine u transcelularni prostor ("odvajanje tekućine"), kao crush-nom sindromu, te kod traumatskih edema.

Vasohipotonusni urušaji patogenetski predstavljaju nepravilnu prilagodbu žilja volumenima koje sadržavaju, zbog čega se gubi arteriovenska tlačna razlika, usprkos normalnoj srčanoj funkciji i održanom volumenu krvi. U slici 2. istaknuto je da je minutni volumen srca povećan (srčani indeks $>4L/min/m^2$), što je posljedica porasta ven-skog priljeva zbog pada perifernog otpora (<800

din/cm⁵; fiziološki sustavni periferni otpor iznosi 1000-1500 din s / cm⁵). Usprkos povećanom minutnom volumenu, arterijski su tlakovi niski, a venski povišeni. Istodobno se povećava sadržaj krvi u venama zbog sniženja tonusa. Oba mehanizma, i sniženje sustavnog otpora i sniženje tonusa velikih krvnih žila, djeluju izravno protiv prilagodbenih vazomotoričkih odgovora, što smanjuje nji-

TABLICA 3.
Patogenetski mehanizmi kardiogenih krvotočnih urušaja

Kliničko stanje	Patogenetski mehanizam
Infarkt miokarda	Nagli gubitak više od oko 40% kontraktilne mase srca smanjuje kontraktilnost do očitovanja urušajem. Zbog gubitka tlakotvorne funkcije u svakoj slijedećoj diastoli naglo kumulativno raste tlak u klijetci (> 15 mmHg) i venama pred srcem (što uzrokuje nagli edem pluća). Ukoliko je predhodno bila smanjena kontraktilnost (kardiomiopatije, raniji infarkti, insuficijencije) manja infarktna masa može dovesti do očitovanja kardiogenim urušajem.*
Embolija plućne arterije	Embolizirano plućno stablo, iznad 70% višestruko povisuje otpor protoku (fiziološki otpor je 110-150 dins / cm ⁵), zbog enormnog porasta tlaka u plućnoj arteriji. Takav je porast tlaka preveliko tlačno preopterećenje desne klijetke, zbog čega nastaje njena akutna dilatacija i zatajenje. Posljedično tome gube se arteriovenske razlike tlakova u sustavnom i plućnom krvotoku, što se očituje urušajem s kardiogenim svojstvima stanja.
Tamponada srca	Izvanjski tlak prouzročen nakupljanjem tekućine u perikardijsku vreću (kao u perikarditisima, krvarenjima, malignoj bolesti perikarda, uremiji, traumi) priječi prihvatno širenje klijetke u diastoli, što se očituje kao kardiogeni urušaj. Pri tom se zbog diastoličkog nepopuštanja klijetke u inspiriju javlja paradoksn puls (sniženje sistoličkog arterijskog tlaka za više od 10 mmHg za vrijeme udisaja)
Poremećaji ritma rada srca	Promijenjena pobuda srčanog mišića (fibrilacije ventrikula, prejake bradikardije) mogu, zbog asinkronog rada dijelova ili/i zbog prevelikog skraćanja ili produženja sistole i diastole, smanjiti srčanu funkciju do urušaja.
Nagli gubitak kontraktilnosti miokarda	Traumatska oštećenja, fulminantni miokarditisi, toksična oštećenja (toksični peptidi, acidoza, hiperkalijemija, hiperadrenozinemija) mogu smanjiti kontraktilnost i dovesti do krvotočnog urušaja.
izvanžilni porast tlaka na vene u prsištu	Tenzioni pneumotoraks, pored ventilacijske disfunkcije, izvanžilnim tlakom na vene u prsištu koči venski priljev, zbog čega nastaje zastoj u izvanprsišnim venama. Dodatno k tome isti tlak koči diastoličku funkciju srca tamponadskim mehanizmom.
Promjene u unutarsrčanom lumenu	Rupture zalistaka i septuma, veliki trombi i miksomu u srčanim klijetkama i pretklijetkama dovode do enormnih tlačnih ili/i volumnih preopterećenja, koja se mogu očitovati akutnim zatajenjem miokarda.

* Isto tako, ukoliko je infarcirana akinetična masa povećane popustljivosti u izbacivanju, može nastati paradoksn gibanje stijenke miokarda, što dodatno smanjuje izbačajnu frakciju i udarni volumen, zbog čega se i pri manjim infarktima (<40% mase srca) može razviti kardiogeni urušaj.

hovu učinkovitost (vidi kasnije). U tablici 4. su razrađeni mehanizmi nastanka pojedinih vasohipotonusnih urušaja. Neurogeni, septički i anafilaktički urušaji različitim mehanizmima dovode do smanjenja tonusne prilagodbe žilja. Snižanjem tonusa krvnih žila povećava se polumjer, što značajno smanjuje otpor, a to za posljedicu ima velik porast protoka. U medicinskoj se literaturi kao inačice rabe pojmovi koji opisuju pojedine aspekte vazohipotonusnih urušaja. Pojam "low resistance" urušaj naglašava sniženje otpora, "hiperdinamski" naglašava povećanje minutnog volumena srca i ubrzanje krvotoka, "distributivni" naglašava posljedični smanjeni prilagodbeni odgovor organizma, a "topli" urušaj naglašava jaku perifernu vazodilataciju i veliki protok kroz kožu. Sve su te četiri pojave dijelovi patogenetskog toka (27, 45, 46).

PATOGENETSKI SLOŽENI OBLICI KRVOTOČNOG URUŠAJA

Pored stanja ukratko opisanih u tablicama 2, 3 i 4. u kliničkoj se zbilji susreću stanja koja istodobno uključuju više patogenetski "čistih" oblika krvotočnog urušaja. U tablici 5. je naveden kratki pregled složenijih oblika krvotočnih urušaja s relativnim doprinosom osnovnih mehanizama. *Tireotoksična se kriza* može očitovati krvotočnim urušajem, koji uključuje vasohipotonusne i kardiogene patogenetske mehanizme. Tonusna disregulacija žilja nastaje kao posljedica enormno povišenog jalovog metaboličkog obrta u tkivima, što prekomjerno snizuje periferni otpor i povećava venski priljev i srčani indeks. Volumno preopterećenje srca i hemodinamski odgovor stalnom tahikardijom dovode do zatajenja srca. U dijabetičnoj komi s urušajnim

TABLICA 4.
Patogenetski mehanizmi vazohipotonusnih krvotočnih urušaja

Kliničko stanje	Mehanizam urušaja
Sepsa	Raspadom bakterija (Gram negativne i neke Gram pozitivne) iz zida klice oslobađa se lipid A (endotoksin). Lipid A u makrofagima i neutrofilima vezanjem na CD 14 receptor pokreće obilnu proizvodnju dušičnog monoksida (NO). Endotoksinom pobuđeni makrofagi i granulociti luče obilne količine citokina IL - 1, IL - 6 i TNF- α , a ti citokini u mnogim stanicama induciraju izražaj NO-sintetaze (NOS). Posljedično se enormno pojača proizvodnja NO. Ubikvitarno dostupan NO aktivira guanilat ciklazu u glatkim mišićima koja stvara cGMP koji koči kontrakciju. Tom se relaksacijom izaziva snažna vazodilatacija koja uzrokuje urušaj. Žilno je stablo pod utjecajem NO izgubilo prilagodbenu sposobnost. Istodobno, NO se veže na citokromne sustave enzima oksidativne fosforilacije, čime izaziva disenzimatsku hipergozu. S druge strane, posljedično smanjenje ekstrakcije kisika s hemoglobina pri protoku kroz takvo tkivo, dovodi do smanjenja arteriovenske razlike zasićenosti kisikom, što je vrlo upečatljiv laboratorijski pokazatelj (45, 46, 48). Istodobno, lipid A aktivira Hagemanov čimbenik i posljedično zgrušavanje krvi, zbog čega se razvija razasuta unutaržilna koagulacija. Lipid A aktivira također sustav komplementa, što pokreće upalni odgovor.
Anafilaktična reakcija	Prekapčanjem humoralnog odgovora na IgE istotip, prepoznavanje antigena i stvaranje imunokompleksa uzrokuje mastocitnu i bazofilnu degranulaciju. Oslobodene vazoaktivne tvari snizuju tonus žilja posvuda u organizmu, zbog čega se gubi arterijskovenska razlika tlaka. Istodobno te i druge srodne tvari izazivaju jaku bronhokonstrikciju.
Neuropatogena stanja	Disfunkcija vazomotoričkih središta (traume mozga, intoksikacije*, encefalitis, meningitis), spiralna oštećenja ili bolesti perifernih živaca (neuropatije, farmakološka blokada ganglija) smanjuju prilagodbenu sposobnost žilja. Iako je volumen krvi u organizmu nepromijenjen, razvijaju se urušajne posljedice, budući da se gubi tonus žilja (usporedi sliku 2.)

* Otrovanje lijekovima, kao barbituratima, glutetimidom, benzodijazepinima, fenotijazinima i heroinom.

očitovanjem su uključeni hipergozni učinci u središnjem živčanom sustavu i na glatkoj muskulaturi žilja, što na dva nezavisna načina dovodi do vazohipotonusnog krvotočnog urušaja. Istodobno smanjenje kontraktilnosti miokarda zbog acidoze, hiperosmolarne dehidracije stanica doprinosi po kardiogenoj patogenezi smanjenju proizvodnje razlike tlakova. Osmotska diureza istodobno potiče hipovolemijske mehanizme. *Diabetes insipidus* se patogenetski očituje ekstremnom dehidratacijom i odsutnošću vasomotoričkog odgovora putem ADH (vazopresin). Posljedični razvitak urušaja, dakle, slijedi hipovolemijsku i vazohipotonusnu patogenezu. U *Addisonovoj bolesti* zbog adrenalne hipofunkcije u organizmu se razvija dehidratacija izvanstaničnog prostora, koja potiče hipovolemijske mehanizme, a elektrolitski poremećaji (hiperkalijemija i hiponatrijemija) mijenjaju podražljivost živčevlja i smanjuju kontraktilnost mišićnih stanica. Posljedične promjene u žilnoj tonusnoj prilagodbi ili/i smanjenju kontraktilnosti miokarda potiču vazohipotonusne i kardiogene urušajne mehanizme. Istodobno, zbog odsutnosti glukokortikoidnog odgovora izostaje metabolička energijska i tvarna prilagodba organizma, što pojačava sklonost urušaju. *Hipofizna hipofunkcija*, kao u Sheehanovu sindromu, uklanja snažan regulacijski luk endokrinog odgovora što pojačava sklonost hipotenziji i urušaju. Pri tome dominiraju vazohipotonusni i hipovolemijski patogenetski mehanizmi.

Razvitak krvotočnog urušaja pri *politrauma* uključuje hipovolemijske mehanizme zbog brojnih unutarnjih i vanjskih krvarenja, vazohipotonusne mehanizme zbog izravnih oštećenja većeg dijela žilnog stabla kontuzijama i konkvacijama, te neurogene vazohipotonusne učinke boli. Jaka bol, preko vasomotoričkog središta i hipofiznog sustava, može zakočiti ili značajno sniziti odgovor organizma na smanjenje arteriovenske razlike tlakova. U crush-nom sindromu s politraumama rana, disfunkcija bubrega, uzrokovana mioglobinurijom, može ubrzati razvitak krvotočnog urušaja (42). *Blastna trauma* organizma može dovesti do krvotočnog urušaja koji uključuje vazohipotonusne mehanizme (neurogeni učinci, gubitak žilnog tonusa), hipovolemijske (edemi, krvarenja), a kadšto i kardiogene mehanizme (kontuzija srca). *Jatrogena trauma većih kirurških zahvata*; anestezijskim postupkom i intraoperativnim krvarenjima ostvaruju se uvjeti za vazohipotonusnu (neurogenim mehanizmima) i hipovolemijsku urušajnu patogenezu. Primjerice, pri Wertheimovoj radikalnoj disekciji male zdjelice bolesnica gubi prosječno 2,8 litara krvi, zbog čega bi se bez pažljive nadoknade krvi razvio hipovolemijski urušaj.

Teški *pankreatitis s retroperitonitisom* se može očitovati krvotočnim urušajem, koji sadrži hipovolemijsku patogenezu (zbog krvarenja i onkotski proizvedene hipovolemije) te vazohipotonusne patogenetske mehanizme, zbog izravnog enzimskog

TABLICA 5.

Složeni oblici krvotočnog urušaja istodobno uključuju dva ili sva tri osnovna patogenetska mehanizma

Složeni oblik urušaja	Osnovni mehanizmi*	Relativni doprinos**	Opis doprinosa osnovnog mehanizma razvitku složenog krvotočnog urušaja
Tireotoksična kriza###	VHT# KG#	++ ++	Povišeni jalovi metabolički obrt u stanicama uzrokuje smanjenu tonusnu prilagodbu žilja i posljedično smanjen periferni otpor. Hipenergoza zbog jalovog metaboličkog obrta, te istodobno volumnog preopterećenja srca, uzrokuje smanjenu proizvodnju arteriovenske razlike tlakova.
Dijabetična koma###	VHT KG HV#	++ ++ ++	Hipenergoza središnjeg živčanog sustava i glatke muskulature žilja na dvije nezavisne razine (regulacijskoj i kontraktilnoj) uzrokuje sniženje tonusa žilja. Metabolička acidoza i hiperosmolalna dehidracija istodobno smanjuju sistoličku funkciju (kontraktilnost) srca, zbog čega je smanjena proizvodnja arteriovenske razlike tlakova. Dehidracija organizma osmotskom diurezom, osobito u stanju poremećene svijesti zbog koje je isključen mehanizam polidipsije, razvija se hipovolemija.
Diabetes insipidus###	HV VHT	++ +	Ekstremna dehidracija vanstaničnog prostora zbog izostanka regulacije putem ADH uzrokuje hipovolemiju. Izostanak vazomotoričke regulacije putem ADH smanjuje tonusnu prilagodbu žilja.
Addisonova bolest###	HV KG VHT	++ + +	Dehidracija organizma zbog adrenalne hipofunkcije. Hiperkalijemija smanjuje kontraktilnost i aritmogeno mijenja pobudu srca. Hiperkalijemija i hopenatrijemija mijenjaju tonus i prilagodbu mišićnog sloja žilja.
Hipofizna hipofunkcija (primjerice morbus Sheehan)###	VHT HV	++ +	Oslabljen ili odsutan endokrini regulacijski odgovor zbog čega izostaje tonusna prilagodba pri minimalnim opterećenjima, kao već pri ortostazi. Poremećaj prometa vode i elektrolita zbog izostanka nadređenih mehanizama uzrokuje hipovolemiju.
Traumatski urušaj	HV VHT	++ ++	Hipovolemija zbog unutarnjih ili/i izvanjskih krvarenja, te sekvencije tekućine u transcelularni ili/i medustanični prostor (kao u crush-nom sindromu). Izravno oštećenje većeg dijela žilnog stabla pri kontuzijama i konkvasacijama, te snažna bol preko vazomotoričkog središta i hipofiznog odgovora snizuju tonusnu prilagodbu žilja.
Urušaji pri pankreatitisu s retroperitonitisom	HV VHT KG	++ ++ +	Hipovolemija zbog krvarenja iz razgrađenih žila, te ekscesivni edem retroperitonejskog prostora zbog porasta onkot-skog tlaka oko krvih žila djelovanjem enzima pankreasa. Oslobodeni toksične tvari (neki peptidi i adenzin) te slobodni aktivirani enzimi izravno smanjuju tonus žilja. Toksične tvari (peptidi-"myocard depressant factor" i adenzin) izravno smanjuju kontraktilnost miokarda, zbog čega se smanjuje tlakotvorna srčana funkcija.
Urušaji pri ileusu	HV VHT	++ ++	Odvajanje tjelesnih tekućina u transcelularni prostor, te povraćanjem razvija se hipovolemija. Septičkim mehanizmima preko citokina i proizvodnje dušičnog monoksida smanjuje se tonusna prilagodba žilja.
Urušaj pri velikim opeklinama	HV VHT	+ ++	Hipovolemija se razvija zbog prevelikog hlapljenja na oštenu površini, te sniženja onkotskog tlaka plazme gubitkom proteina u opeklinu tekućinu (eksudat na površini opeklina). Jaka bol preko vazomotoričnog i endokrinog stresnog odgovora, te toksične oslobodene tvari izravno snizuju tonusnu prilagodbu žilja.

* Usporedi patogenetska tumačenja u tablici 1.

** Arbitrarne jedinice, "+"=umjereni doprinos i "++"=veliki doprinos, označavaju doprinos pojedinog osnovnog mehanizma u patogenezi složenog sindroma.

VHT=vazohipotonusni urušaj; KG=kardiogeni urušaj; HV=hipovolemijski urušaj.

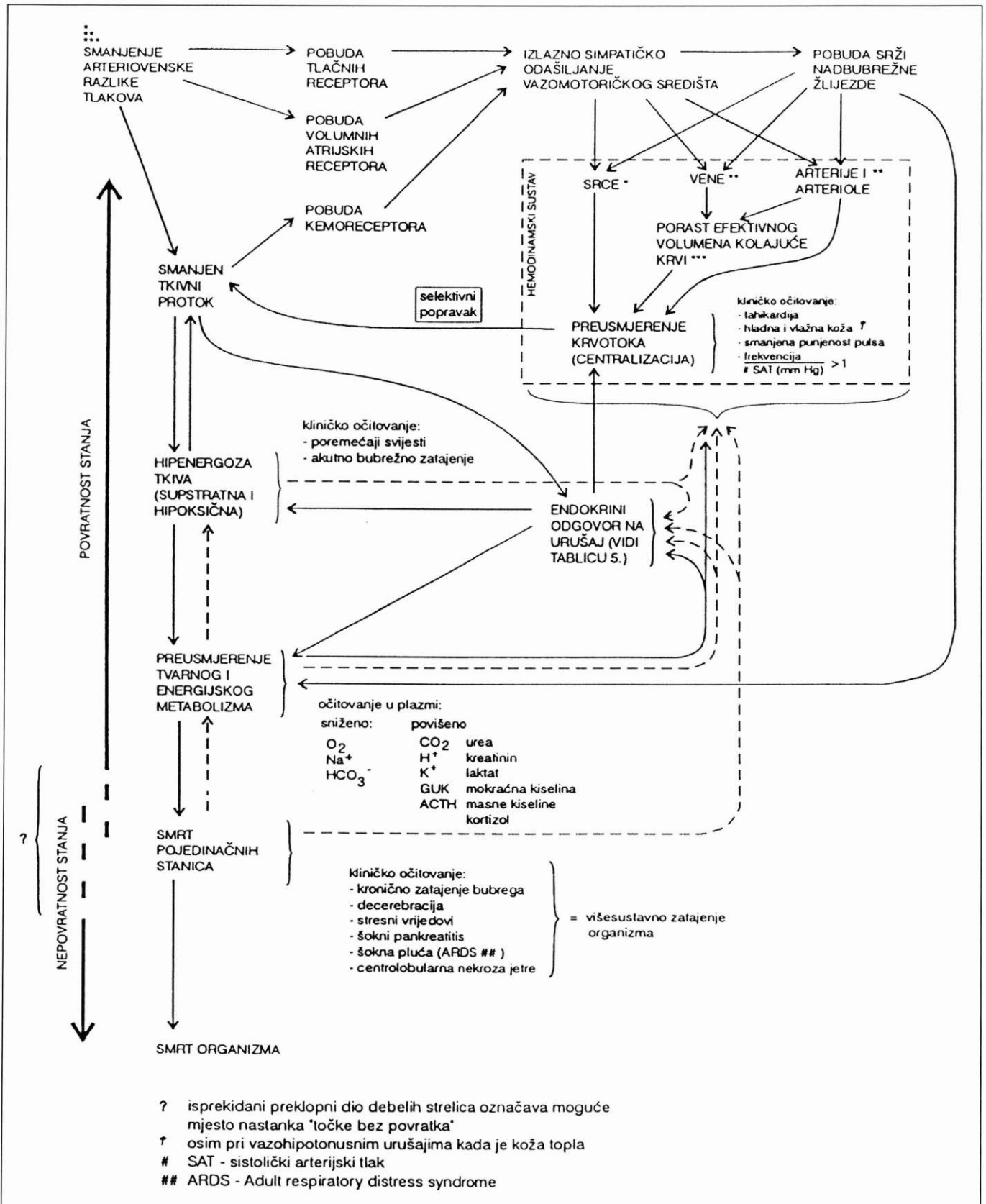
Označene vrste urušaja se kadšto u medicinskoj literaturi nazivaju zbirmim nazivom "endokrini" urušaji, po organskom sustavu čija je disfunkcija primarno odgovorna za urušaj.

oštećenja krvnih žila i boli. Iz tkiva se oslobađaju kardiotoksični peptidi (myocard depressant factor), koji djeluje negativno inotropno čime se ostvaruje i kardiogena komponenta urušaja. Patogenetski uznapredovali stadij *ileusa* se na hemodinamici može očitovati urušajem. Takav urušaj sadrži hipovolemijske mehanizme, zbog sekvestriranja tekućine u lumen crijeva i povraćanja, te septičke i toksične vazohipotonusne mehanizme. Pri *opeklinama* se hipovolemija razvija zbog gubitka vode, elektrolita i proteina. Opeklinska tekućina u bulama sadrži oko 50 g/L bjelančevina, što doprinosi razvoju hipoproteinemije. Opeklinsko oštećenje orožnjelog površnog sloja epitela kože dovodi do enormno visokog (oko 0,5 mL/cm²/min) neosjetljivog hlađenja vode (*perspiratio insensibilis*). Opeklina kože jedne noge (oko 18% površine tijela) dovodi do dnevnog gubitka vode približno 1,8-2 L. Oba mehanizma proizvode hipovolemiju. Istodobno, jaki bolni podražaji opeklinom mogu nervnim mehanizmima pospješiti razvoj urušaja.

Ranije je naglašeno da *septički urušaj* patogenetski predstavlja vazohipotonusni urušaj. Međutim, djelovanjem oslobođenih tvari (NO, TNF- α , C5a, IL-1, IL-6- vidi tablicu 4.) istodobno se pokreću i drugi urušajni mehanizmi (33, 63). Aktivirane komponente komplementa povećavaju propusnost kapilara, zbog čega se smanjuje pojava usisa tekućine i dodatno gube proteini plazme u međustanični prostor što uzrokuje hipovolemiju. Visoka koncentracija kahektina u plazmi djeluje kardiotoksično, snižujući tlakotvornu funkciju srca, što je dokazano povoljnim učinkom protukahektinskih protutijela u kliničkom pokusu (65). Dakle u septičkom se urušaju, uz glavnu vazohipotonusnu patogenezu, susreće i hipovolemijska i kardiogena komponenta urušaja, čime je septički urušaj potrebno svrstati u složene oblike urušaja. Istodobno s urušajem hemodinamike, oslobođeni dušični monoksid (NO) se veže na željezo-sulfatna središta (ne-hemske skupine) enzima respiracijskog lanca mitohondrija i akonitaze, čime izravno koči stanični energijski metabolizam kočenjem oksidativne fosforilacije (54). Time se u stanicama razvija disenzimaska hipe-nergoza uz hipoksičnu i supstratnu, koje su posljedice urušaja hemodinamike. Zbog smanjene potrošnje kisika u tkivu, te povećanim protokom krvi, smanjuje se arteriovenska razlika zasićenosti kisikom (ekstrakcija kisika s hemoglobina), što je patognomonični laboratorijski pokazatelj septičkog urušaja. Limfokini IL-1, IL-6 i TNF- α pored opisanih učinaka snažno pokreću kataboličku reakciju, koja se očituje naglim mršavljenjem, što se kadšto naziva "autokanibalizmom" (59).

PATOFIZIOLOŠKI TIJEK: KOMPENZIRANI STADIJ

Obdržavanje arteriovenske razlike tlakova je pod moćnom regulacijom više homeostatskih mehanizama, shematski sabranih u slici 3. Njihov odgovor osigurava kompenzirani stadij krvotočnog urušaja, u kojem se obdržava funkcija i struktura organa korištenjem funkcijske hemodinamske rezerve. Homeostatski se mehanizmi pokreću već kod minimalnih volumskih i tlačnih odstupanja u krvotoku (primjerice, pri ortostatskom opterećenju). Raspodjela adrenergičkih receptora u žilju i srcu, trenutna koncentracija katekolamina u plazmi, te simpatičko-parasimpatička inervacija žilja i srca određuju obrazac učinka na hemodinamiku (19, 29). Slika 3. shematski opisuje zajedničku patogenezu urušaja, prilagodbene odgovore homeostatskih mehanizama i metaboličke učinke u tkivima. Snažan simpatički odgovor vazomotoričkog centra na smanjenje arteriovenske razlike tlakova očituje se kao usklađeni obrazac "centralizacije" krvotoka. Pri tome otpuštanje katekolamina iz srži nadbubrežne žlijezde može porasti 30-300 puta (12, 21, 22), pri čemu noradrenalinski približno desetak puta nadmašuje adrenalinski odgovor. Zbog visoke koncentracije noradrenalina bolesnici su često nemirni, budući da noradrenalin izravno podražuje retikularnu formaciju. Povišenje tonusa vena smanjuje venski volumen krvi, a time povećava venski priljev (i udarni volumen po prvom Frank-Starlingovu zakonu), te skraćuje vrijeme protoka krvi kroz vene. Oba mehanizma doprinose popravku arteriovenske razlike tlakova, uz blago povišenje dijastoličkog arterijskog tlaka i tahikardiju. Istodobno, simpatička stimulacija žila jako smanjuje protok kroz kožu, crijeva i jetru (niskotonusne žile), a umjereno u bubregu (visokotonusne žile) zbog povećanja otpora. U srcu se preko β_2 receptora pokreće humoralnom i živčanom stimulacijom dilatacija i povećani protok kroz koronarne krvne žile. Takvo "isključenje" irigacijskog dijela krvotoka omogućuje užu preraspodjelu minutnog volumena. Stoga je u kompenziranom stadiju hipovolemijskog urušaja srčani indeks smanjen (a ne normalan) zbog preusmjerenja krvotoka. U slici 3. su istaknuta klinička očitovanja simpatičkog obrasca preraspodjele krvotoka. To je moćan mehanizam popravka sniženja arteriovenske razlike tlakova. Dakle, u kompenziranom stadiju, zbirnim se odgovorom obdržava dostatan krvotočni tlačni gradijent, dok se u visokotonusnim žilama (srce, mozak, bubreg) autoregulacijom obdržava gotovo optimalan protok. Primjerice, u bubregu se autoregulacijom obdržava nepromijenjena glomerulska filtracija u rasponu sistoličkih arterijskih tlakova 80-180 mmHg (43).



(opis naslova slike 3. s prethodne stranice)

SLIKA 3.

SHEMATSKI PRIKAZ PATOGENETSKOG TIJEKA KRVOTOČNOG URUŠAJA. PUNE STRELICE OZNAČAVAJU DIJELOVE NEGATIVNIH HOMEOSTATSKIH SPREGA POMOĆU KOJIH SE ODRŽAVA KOMPENZIRANOST STANJA. ISPREKIDANE STRELICE OZNAČAVAJU POČETAK POZITIVNIH POVRATNIH SPREGA KOJE VODE PROGRESIVNOM POGORŠANJU STANJA. SIMBOL (*) OZNAČAVA MJESTO PRIMARNOG PATOGENETSKOG ISPADA PRI KARDIOGENIM URUŠAJIMA, (**) PRI VAZOHIPOTONUSNIM, A (***) PRI HIPOVOLEMIJSKOJ URUŠAJNOJ PATOGENEZI.

Takva negativna homeostatska povratna sprega ima svoj kapacitet odgovora. Na slici 3. je naglašeno da je u vazohipotonusnoj i kardiogenoj patogenezi urušaja ta sposobnost već na početku snižena osnovnim etiopatogenetskim događajem (primjerice, infarkt miokarda, ili sniženje tonusa žila u sepsi.) Naime, zbog smanjenja kontraktilnosti miokarda ili relaksirajućeg učinka dušičnog monoksida na žile, simpatički obrambeni odgovor vazomotoričkog središta je manje učinkovit (45, 46, 55, 63).

Istodobno, kao odgovor na sniženje arteriovenske razlike tlakova, pokreće se endokrini odgovor organizma. Već vrlo malene promjene tlakova, volumena, osmolalnosti, sadržaja otopljenih plinova u tkivnim tekućinama, te stres, pobuđuju odgovor endokrinih sustava. Hormonski odgovori žlijezda pojačavaju kompenzacijski odgovor vazomotoričkog središta, metaboličkim učincima, te izravnim upravljanjem osmolalnošću tekućina i tonusom žilja. Hormonski su odgovori i na razvitak krvotočnog urušaja sabrani u tablici 6. Endokrini i neurogeni odgovor očituje se pomakom tekućine iz međustaničnog prostora u krvne žile, takozvana kapilarna "re-fill" pojava, ili kapilarni usis tekućine (13). Rana hiperglikemija, kao izravna posljedica glukoneogeneze (pokrenute kortisolum), glikogenolize (pokrenute katekolaminima i glukagonom), te zbog smanjenog učinka insulina, uzrokuje porast osmolalnosti izvanstaničnog prostora za 20-30 mOsm/kg (23, 60). Taj osmolalni porast uzrokuje pomak vode iz unutarstaničnog u izvanstanični prostor. Time se može protumačiti česta pojava žeđi u bolesnika u kompenziranom stadiju urušaja. Preraspodjelom te tekućine, volumen plazme poraste za oko 0,5 L, što je značajna kompenzacija (8). Činjenica da izglednija životinja teže kompenzira hipovolemiju, eksperimentalna je potvrda važnosti usisnog hiperglikemijskog prilagodbenog mehanizma (23). Istodobno s pomakom tekućine u žile uzrokovanim hiperglikemijskom hiperosmolalnošću, živčani adrenergički selektivni učinak (neurogeni prilagodbeni odgovor) na odnos otpora pretkapilarnog sfinktera (koji fiziološki iznosi 4:1), pojačava resporpciju fiziološke otopine u plazmu (dodatnih približno 0,5 L). Opisani pomaci tekućine

u žilu, (žilni usis tekućine), značajni su kompenzacijski mehanizmi, koji usporavaju razvitak krvotočnog urušaja. Tim se mehanizmima može protumačiti sniženje hematokrita u hemoragičkom urušaju nekoliko sati nakon krvarenja. Izostanak odgovora pojedinog sustava (kao na primjer u Addisonovoj bolesti, ili, hipofunkciji hipofize), ozbiljno ugrožava kompenzacijski odgovor organizma, i time povećava vjerojatnost pojave krvotočnog urušaja pri manjim patogenetskim noksama, i ubrzava patogenetski slijed prema višesustavnom zatajenju.

PATOFIZIOLOŠKI TIJEK: DEKOMPENZIRANI STADIJ

Nepopravljivo smanjenje arteriovenske razlike tlakova dovodi do značajnih metaboličkih promjena i tkivnih disfunkcija, što predstavlja dekompenzirani stadij krvotočnog urušaja. U slici 3. je naglašeno da daljnje produbljenje hipenergoze (sniženje koncentracije ATP-a u stanicama) uzrokuje smrt pojedinačnih stanica u tkivima. Istodobno nepotpunom redukcijom kisika u mitohondrijima zbog hipoksije, u tkivima se pojačano proizvode slobodni kisikovi radikali (31), koji nezavisno dodatno oštećuju stanice. Gubitak stanica, nagomilani tkivni metaboliti (adenozin, acidoza, raspadni tkivni peptidi) te pojačana hipenergoza, pretvaraju brojne regulacijske mehanizme u pozitivne povratne sprege. Primjerice u kardiogenom urušaju (zbog akutnog infarkta miokarda) smanjena je tlakotvorna funkcija srca (vidi tablicu 3.). Posljedična arterijska hipotenzija uključuje kompenzacijske mehanizme zadržavanja soli i vode u bubregu, koji dodatno volumno opterećuju srce (povećani "pre-load"). Istodobno angiotenzinom potaknuto povišenje tlaka na arterijskoj strani povećava tlačno opterećenje oštećenog miokarda (povećan je "after load"). Time se zahtijeva veći rad ostatnog funkcijskog miokarda koji ne može kompenzirati to povećanje, što ubrzava razvitak urušaja prema smrti (usporedi slike 3, 4. i 5.) Pri tom je reninski kompenzacijski odgovor pretvoren u pozitivnu povratnu spregu, koja dodatno opterećuje miokard, zbog čega se dodatno smanjuje arterijski i povećava venski tlak.

TABLICA 6.
Hormonski odgovor organizma na hemodinamski urušaj

Hormonski sustav	Koncentracija hormona u plazmi	Pobuda hormonskog sustava	Posljedične reakcije koje imaju patogenetski značaj u razvoju urušaja
1. ACTH#	Povišen	Stresni odgovor SŽS##	-oslobađanje glukokortikoida i dijelom mineralokortikoida
2. STH*	Povišen	Stresni odgovor SŽS	-povećava sintezu proteina, dijabetogeni učinak s lipolizom i oslobađanjem masnih kiselina
3. ADH**	Povišen	Volumni receptori lijeve pretkljetke i vene porte preko aferentnih vagusnih puteva	-regulira osmotski tlak izvanstaničnog prostora -povećava tonus arteriola s posljedičnim porastom otpora
4. Glukokortikoidi	Povišeni	Preko ACTH	-potiče glukoneogenezu, proteinski katabolizam, zadržavanje Na ⁺ i vode, i izlučivanje K ⁺ i H ⁺
5. Aldosteron	Povišen	Preko angiotenzina II i dijelom ACTH	-zadržavanje Na ⁺ i vode u distalnim tubulima
6. Renin-angiotenzin (I, II)	Povišeni	Smanjen protok u bubrežnoj arteriji	-zadržavanje Na ⁺ i vode u proksimalnim tubulima -povišenje tonusa arteriola uzrokuje porast otpora i porast arterijskog tlaka
7. Katekolamini	Povišeni	Pobuda iz vazomotoričkog središta (vidi slike 2. i 5.)	-tahikardija -porast kontraktilnosti miokarda (pozitivno inotropno djelovanje) -porast tonusa arterija i vena ima korektivni učinak na tlak i preraspodjelu krvi (centralizacija krvotoka) -ubrzano disanje -pojačana lipoliza i glikogenoliza -pobuđuje lučenje ACTH i glukagona.
8. Insulin	Smanjen*#	Hiperglikemija učinkom prohiperglukemičkih hormona	-katabolički učinak na proteinsko-ugljikohidratno-lipidne strukture u organizmu
9. Glukagon	Povišen	Adrenergička pobuda hiperaminoacidemija	-mobilizacija masnih kiselina i aminokiselina -hiperglikemički učinak#*
10. Atrijski natrijuretski čimbenik	Povišen**#	Atrijsko istezanje	-vazodilatacija žilja -natrijureza -koči učinke renina

ACTH=Adenocorticotropic Hormone (eng.), adenokortikotropin.

SŽS=Središnji živčani sustav.

* STH=Somatotrophic Hormone (eng.), somatotropin, hormon rasta.

** ADH=Antidiuretic Hormone (eng.), antidiuretski hormon, vazopresin

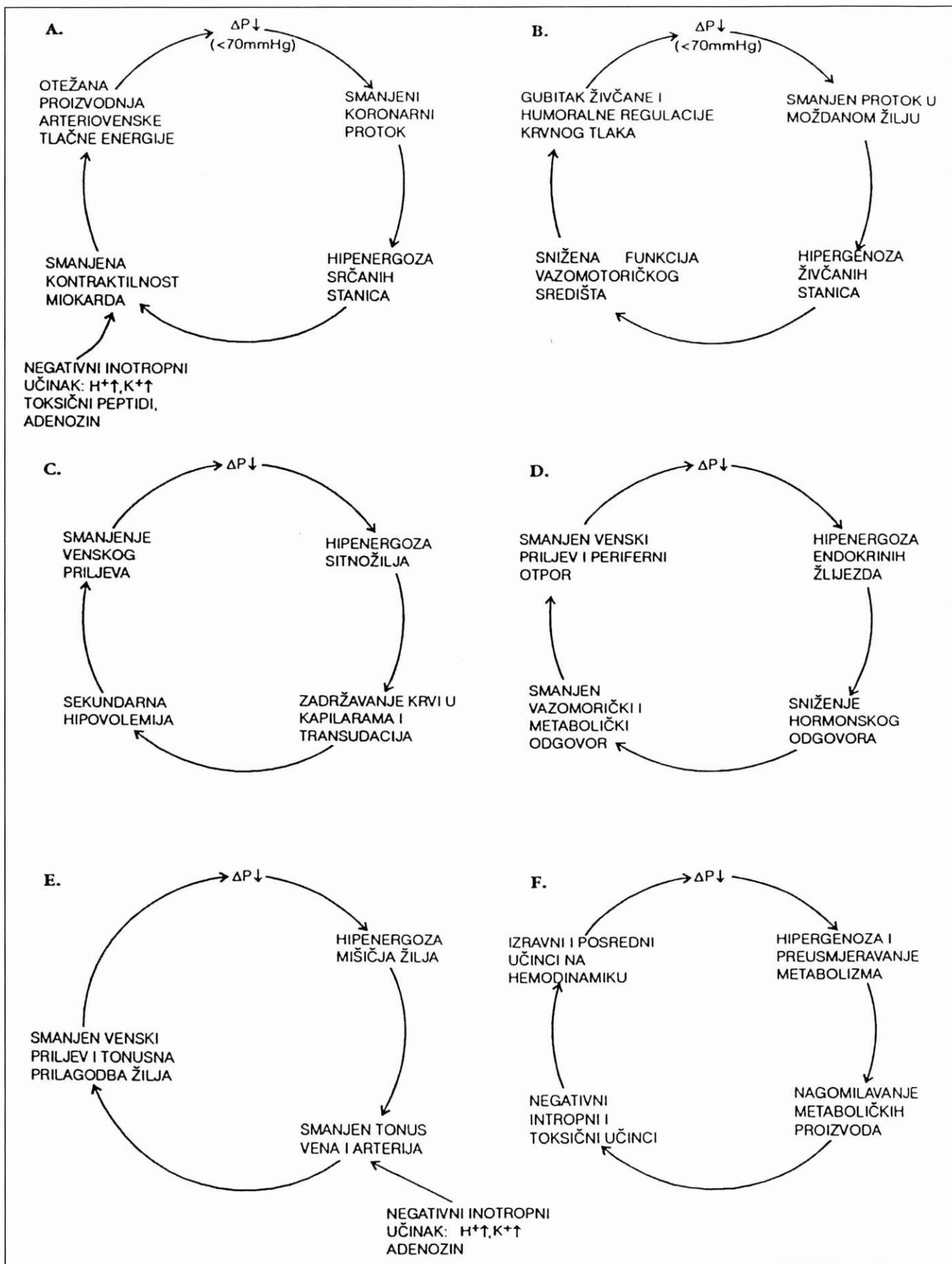
*# U svim oblicima urušaja osim septičkog vazohipotonusnog urušaja. U tom je stanju insulin povišen. Neizvjestan je patofiziološki mehanizam paradokсне hipoinsulinemije, a vjerojatno je da uključuje promijenjeni odgovor pankreasnih otočića u urušajnom stanju.

#* Hiperglikemija ima inhibitorni učinak na izlučivanje glukagona. Očito je da povišenja glukagona nastaju zbog jačeg djelovanja hiperglukagonemijskih signala.

**# U vazohipotonusnim i kardiogenim urušajima, a snižen u hipovolmijskim urušajima, budući da je smanjen tlak u desnom atriju (usporedi sliku 4.)

U homeostatskom smislu takve preobrazbe negativnih regulacijskih sprega u pozitivne povratne sprege, uzrokuju ubrzano smanjenje prilagodbenog kapaciteta. Slika 5. shematski prikazuje taj regulacijski zaokret. Pojedini primjeri preobraženih sprega

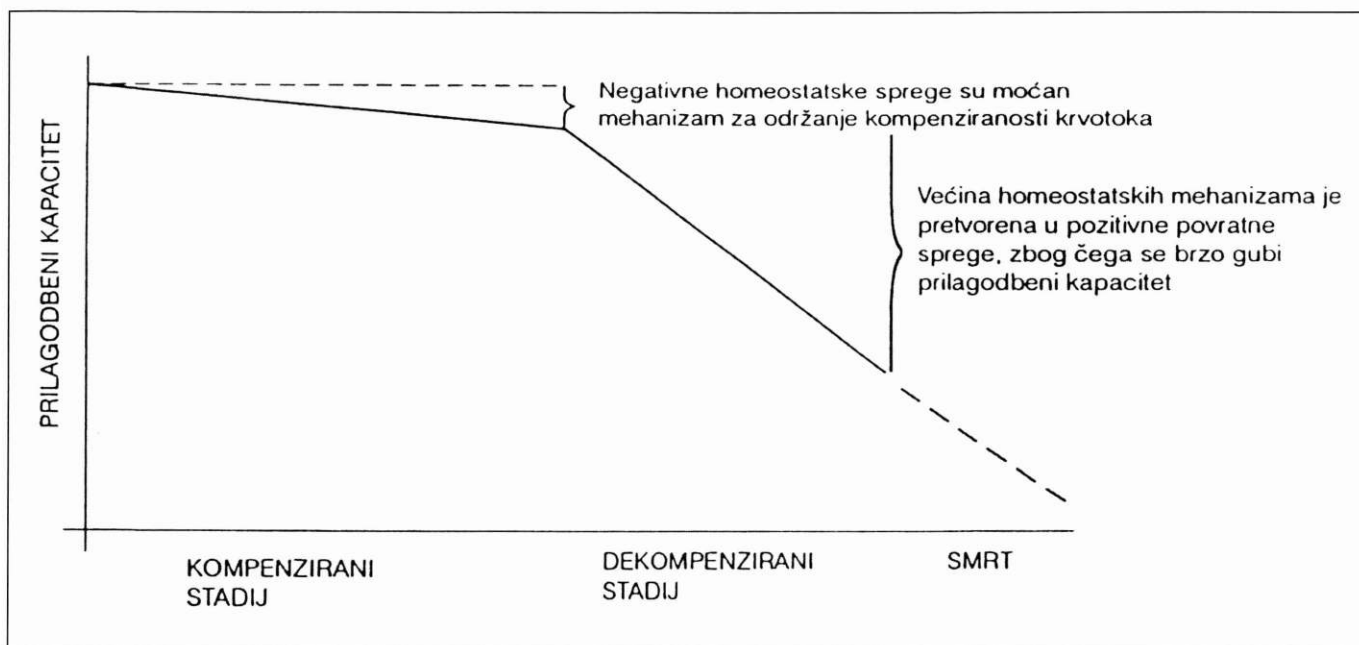
su shematski prikazani na slici 4. Svaka uspostavljena pozitivna sprega (circulus vitiosus) pojačava pad arteriovenske razlike tlakova, a u tkivima se posljedično produbljuje hipenergoza. U nekom trenutku stanje postaje nepovratno zbog čega se gube



(opis naslova slike 4. s prethodne strane)

SLIKA 4.

IZDVOJENI PRIMJERI POZITIVNE POVRATNE SPREGE (CIRCULI VITIOSI) U DEKOMPENZIRANOM STADIJU KRVOTOČNOG URUŠAJA. PATOGENETSKI MEHANIZMI NA A) SRCU, B) MOZGU, C) SITNOŽILJU, D) ENDOKRINIM ŽLIJEZDAMA, E) VENAMA I ARTERIJAMA I F) METABOLIČKOM ODGOVORU POJAČAVAJU SMANJENJE ARTERIOVENSKE RAZLIKE TLAKOVA.



SLIKA 5.

U RAZVOJU KRVOTOČNOG URUŠAJA PRETVARANJEM NEGATIVNIH U POZITIVNE REGULACIJSKE SPREGE, NAGLO SE GUBI PRILAGODBENI KAPACITET ŽILNOSRČANOG SUSTAVA, A STANJE SE PREVODI IZ KOMPENZIRANOG U DEKOMPENZIRANO.

funkcije cijelih organa, što se očituje postupnim višesustavnim zatajenjem. Postupni razvoj zbirnog učinka mnogih preobraženih sprega na prilagodbenu sposobnost organizma (sveukupnu reaktivnost) shematski je prikazan u slici 5.

PATOGENETSKI DOPRINOS DIS-FUNKCIJE SITNOŽILJA RAZVITKU URUŠAJA

Ključni događaj u razvitku dekompenziranog stadija krvotočnog urušaja su promjene u ponašanju arteriolo-kapilarno-venularnog stabla (sitnožilje, mikrocirkulacija). Kapilarni sustav je mrežasti paralelni sklop, a protok kroz takav sklop ima preferentne, stalno otvorene puteve, te sekundarne puteve koji imaju veći otpor zbog veće dužine i kroz koje krv protječe u stanju povišenog metaboličkog zahtjeva. Kapilare u fiziološkim uvjetima sadrže oko 5% volumena krvi, a većina te krvi protječe najkraćim

putevima. Fiziološki prolazak eritrocita kroz sustavne kapilare prosječno traje oko 3 sekunde. U razvitku krvotočnog urušaja sitnožilni sustav postupno mijenja svoje ponašanje, što se može razdijeliti u tri stadija. *Prvi stadij* predstavlja vazokonstrikciju pretkapilarnih i postkapilarnih sfinktera, pod utjecajem živčanohumoralnih signala vazomotoričkog središta. Ovaj je stadij sastavni dio odgovora sitnožilja u kompenziranom stadiju urušaja. Time se posljedično razvija preusmjerenje krvotoka (vidi ranije). Istodobno, na razini kapilara se protok obdržava kroz najkraće puteve, a okolno tkivo ulazi u diskretnu hipenergozu. Sveukupna se potrošnja kisika u organizmu smanjuje kao posljedica hipoperfuzije i smanjenog metabolizma velike mase tijela. Istodobno se u svim urušajima, osim septičkog, u hipoperfundiranim tkivima pojačano oduzima kisik s hemoglobina, zbog čega se sustavno povećava arteriovenska razlika u zasićenosti hemoglobina kisikom. Nasuprot tome, u septičkom

se urušaju posebnim mehanizmima smanjuje arteriovenska razlika zasićenosti hemoglobina. U vazohipotonusnom septičkom i anafilaktičkom urušaju oslobađaju se vazodilatacijski posrednici, koji umjesto povišenja tonusa izazivaju vazodilataciju. Dok je još u kompenziranom stadiju održana arteriovenska tlačna razlika, povećava se minutni volumen srca i ubrzava sveukupni protok. Stoga se taj stadij vazohipotonusnih urušaja još naziva *hiperkinetskim* stadijem. U *drugom stadiju* zbog lokalnog djelovanja produkata promijenjenog metabolizma (povišeni H⁺, CO₂, mliječna kiselina, adenzin, kisikovi radikali) popušta tonus pretkapilarnog sfinktera, a tonus postkapilarnog sfinktera ostaje nepromijenjen. Posljedično se ispunjavaju i proširuju svi kapilarni putevi, a sadržaj se krvi u kapilarama povisuje do 25% volumena krvi (peterostruki porast). Zbog hipergozne ozljede stanica u tom stadiju, endotel bubri, stanice se razdvajaju, čime se stvaraju veće međustanične pukotine i povećava propusnost za onkotske čestice. Takvo oštećenje kapilara (*capillary endothelial damage, CED*) pojačava cijedenje tekućine u međustanični prostor i više od 200 ml/sat (63). Ove promjene u sitnožilju dovode do prekretnice, kojom započinje dekompenzirani stadij urušaja. U sustavnom i plućnom krvotoku nastaje sekundarna hipovolemija, koja pozitivnim povratnim spregama pojačava druge dekompenzacijske mehanizme. Krv se dugo zadržava u arteriolarno-kapilarnom proširenom stablu, zbog čega se razvija periferna cijanoza. To se klinički očituje kao marmorizacija kože. Budući da je krv stagnantna (nepomična) u kapilarnom bazenu, energijski se metabolizam dalje pogoršava, zbog čega će u jednom trenutku popustiti i postkapilarni (venularni) sfinkteri. Stagnantna krv u žilama, te oštećena endotelna površina, pogoduju agregaciji trombocita i aktivaciji koagulacijskog sustava, zbog čega se razvija sklonost tromboziranju. Popuštanjem venularnih sfinktera nastaje *treći (paralitički) stadij* sitnožilne disfunkcije. U paralitičkom se stadiju gubi znatan dio otpora i raste volumen sadržane krvi u sitnožilju, što pozitivnim povratnim spregama dodatno snizuje efektivni volumen krvi i arteriovensku razliku tlakova. Nepomična krv u sitnožilju daje lividni izgled kože. Zbog posljedičnog usporenja cijelog krvotoka dekompenzirani stadij urušaja se kadšto (u septičkom urušaju) naziva *hipokinetskim* stadijem. Slika 4. opisuje neke od uključenih pozitivnih sprega, koje vode višesustavnom zatajenju organizma i smrti. Svaka pozitivna povratna sprega nezavisnim mehanizmom pojačava pad arteriovenske razlike tlakova. Istodobno s događanjima u stijenci mikrocirkulacije, u lumenu se zbog usporavanja protoka pojačava agregacija eritrocita u

"rouleaux" tvorbe, a zbog oštećenja endotela (odumiranje individualnih stanica) pokreće se diseminirano intravaskularno zgrušavanje krvi (32). Oba procesa povisuju viskoznost krvi, što povećava otpor protoku u sitnožilju i dodatno doprinosi stagnaciji protoka.

ISHOD KRVOTOČNOG URUŠAJA NA RAZINI ORGANIZMA

U patogenetskom se smislu ishod urušajnog stanja može podijeliti u slijedeće četiri skupine. *Prvo*, uspostava dostatne arteriovenske razlike tlakova i time dostatnog protoka i metabolizma u stanicama, bez gubitaka stanica u tkivima. Ispravkom hipenergoze organi se vraćaju u prvotnu funkciju, a njihova je urušajna disfunkcija i kliničko očitovanje povratna čime se postiže funkcijski *restitutio ad integrum*. *Drugo*, uspostava krvotoka s posljedičnim gubitkom funkcijske rezerve nekih organa. Takove promjene nastaju u dekompenziranom stadiju kada se gube pojedinačne stanice u organima. Gubitkom dijela stanice u organu ostaje *residua morbi*, koja se očituje kao latentna ili manifestna insuficijencija organa. *Treće*, uspostava krvotoka ali s trajnom disfunkcijom cijelih organskih sustava, kao primjerice, ostatnom kroničnom bubrežnom insuficijencijom, ili decerebracijom. *Četvrto* je smrt organizma koja se razvija u tijeku samog urušajnog stanja. U slici 5. naglašena je postupnost glede smanjenja funkcijske rezerve, zatajenja pojedinih organa i organskih sustava te nastupa smrt organizma. U dekompenziranom stadiju razvitak je bolesti dodatno ubrzan novouključenim pozitivnim povratnim spregama. Gradacija gornja četiri ishoda odražava patogenetski tijek bolesti (6, 29, 33, 63).

Zatečena reaktivnost organizma i kakvoća urušajne nokse određuju dinamiku razvitka i ishod urušaja. Kakvoća reaktivnosti vazomotoričkog odgovora, simpatikoadrenalnog odgovora i endokrine regulacije određuju prilagodbenu reaktivnost organizma na hemodinamski poremećaj. Diskretne naslijeđene ili/ i stečene disfunkcije ubrzavaju napredak urušaja prema dekompenziranom stadiju i povećavaju vjerojatnost pojave urušaja (33). Primjerice, hipofizarna hipofunkcija, adrenalna hipofunkcija, ili latentno insuficijentan miokard će smanjiti prilagodbeni odgovor organizma na urušajnu noksu i ubrzati razvoj urušaja. U kliničkoj se zbilji razvoj krvotočnog urušaja očituje akutnim do subakutnim tijekom. Primjerice, razvoj anafilaktičkog urušaja se očituje unutar minute, a septičkog tijekom nekoliko dana. Bez obzira na raznorodnu primarnu patogenezu i vrijeme očitovanja, organizam prolazi zajednički t i j e k kompenzacijskog odgovora i dekompenzacije u raz-

vitku krvotočnog urušaja. U dekompenziranom stadiju zajednička urušajna patogeneza, uzrokuje rastući gubitak stanica i promjenama tvarnog i energijskog metabolizma dovodi do točke nepovratnosti, s trajnim gubitkom funkcije organa i smrti organizma (29, 33, 63). Preobražaj negativnih u pozitivne homeostatske povratne sprege dodatno pojačavaju i ubrzavaju višesustavno zatajenje organizma. Liječničkom obradom patogenetski se postupci zaustavljaju na zatečenoj razini, a hemodinamika ispravlja prema fiziološkoj, što u kliničkom smislu određuje gornja četiri ishoda krvotočnog urušaja. Ranije prepoznata stanja i pravodobna terapija povećava vrijednost klinički povoljnog ishoda.

OČITOVANJE KRVOTOČNOG URUŠAJA NA POJEDINIM ORGANIMA

Temeljno obilježje dekompenziranog stadija krvotočnog urušaja jest višesustavno organsko zatajenje organizma. Očitovanje krvotočnog urušaja na pojedinim organima odražava zajedničku patogenezu urušaja. Stupanj zatečenih patoloških kliničkih promjena odražava vrijeme hipoperfuzije, predurušajnu kompenzacijsku sposobnost pojedinih sustava (reaktivnost organizma), te moguću udruženost više noksi i patogenetskih mehanizama istodobno. Promjene u pojedinim organima odražavaju tkivne promjene koje svojom dinamikom slijede patogenetski razvitak urušaja (29). Stanične se promjene koje uključuju hipoenergozu, bubre-nje organela i pojedine disfunkcije u literaturi kadšto nazivaju (sick cell syndrome), a one uzrokuju disfunkciju pojedinih organa.

U bubregu nastaje sindrom prerrenalnog akutnog zatajenja (oligurija ili anurija, omjer kreatinin u urinu/plazma > 20 , omjer urea/kreatinin u plazmi > 20 , omjer osmolalnosti urina/plazma $> 1,2$ a urin-ski natrij < 20 mmol/L) (30). Urušajni bubreg (eng. "shock kidney") razvija ishemične nekroze tubulskih stanica (akutna tubulska nekroza) kao posljedica hipoksijske i supstratne hipenergoze, a glomeruli u pravilu ostaju nedirnuti (56). Izgledom su bubrezi povećani, blijedi i teži zbog edema, a na presjeku jasna je granice blijede kore i tamnije srži na presjeku. Akutna se tubulska nekroza pojavljuje neravnomjerno posvuda u bubregu, na ravnim malim odsječcima proksimalnog tubula, te na ulaznim krakovima Henleove petlje, najčešće u juxtamedularnim nefronima. Tubulska nekroza uključuje odljuštenje epitela, tubuloreksiju (ruptura bazalne membrane tubula, *tubulorrhexis*), intersticijski edem, proširenje kanalića, a u lumenu se distalnih i sabirnih tubula oblikuju granulirani i hijalini cilindri, koji kadšto sadrže tjelesne pigmente (hemoglobin, mioglobin). U srži su dilatirane *vasa recta*

ispunjene nakupinama leukocita (57). U histološkoj se slici u tubulima mogu vidjeti mrtve stanice, stanjene i razvučene stanice s gubitkom četkaste strukture apikalnog dijela, uz istodobne znakove epitelne regeneracije. U sedimentu oskudnog urina mogu se dokazati nekrotične i/ili promijenjene epitelne stanice nefrona, neutrofil i eritrociti, granulirani, hijalini te voštani cilindri i veći odlomci tkiva bubrega (53). U patogenetskom razvitku se zbog hipenergoze prvotno javlja funkcijska i biokemijska depolarizacija epitelnih stanica, čime se gube svojstva bazolateralne u odnosu na apikalnu membranu tubulskih stanica. Jednoslojni se epitelni tubulski kontinuum raspada budući da se depolimerizacijom citoskeletnih proteina lome poprečne sveze u veznom međustaničnom sklopu (*zonula occludens*, *zonula adherens*, desmosomi, *gap junction*), a integrinske membranske molekule bazolateralne membrane slobodno difundiraju u apikalni dio (30). Posljedično se ljušte epitelne stanice od bazalne membrane, a tako odljuštene još dugo vremena žive ($> 90\%$ stanica) i pojavljuju se u sklopu cilindara ili/i slobodne u sedimentu urina (53). Time nestaje fiziološka biokemijska i funkcijska asimetričnost tubulskih stanica. Unutar pet minuta hipenergoze fosfolipidi bazolateralne stanične membrane (fosfatidil-kolin, fosfatidil-inositol) pojavljuju se na apikalnoj strani, a nakon deset minuta apikalni se membranski enzim, leucin-aminopeptidaza pojavljuje na bazolateralnoj strani (30). Istodobno se crpni sustavi redistribuiraju i na "pogrešnu" stranu stanice (K/Na-ATP-aza, i drugi), zbog čega neusmjereno proizvode ionske gradijente. Ta je pojava, uz začepljenje tubula cilindrima i odljuštenim stanicama, odgovorna za porast intraluminalnog tlaka (> 28 mmHg, fiziološka vrijednost iznosi oko 13 mmHg) i dilataciju tubula, koja koči glomerulsku filtraciju, a kadšto uzrokuje i povratno cijedenje tekućine u intersticij i iz Bowmanova prostora u krvnu žilu ("back-leak" pojava) (30). Pri tom, u hipenergoznim epitelnim stanicama, potrošnja energije postaje jalov proces (eng. futile cycle), budući da je depolarizacijom izgubljena fiziološka usmjerenost crpnih procesa (funkcijski nepolarizirane stanice) (30). U povratnom urušaju se, nakon uspostave dostatne arteriovenske razlike tlakova i protoka, mogu razlikovati tri stadija uspostave bubrežne funkcije. U prvom (inicijacijskom stadiju) uspostavom protoka raste glomerulsku filtraciju unutar nekoliko dana. U drugom stadiju (stadij održavanja), koji traje dva do četiri tjedna, glomerulsku je filtraciju na nižoj razini, uz fiziološke tlakove filtracije. Potpuni oporavak bubrežne funkcije se uspostavlja u trećem stadiju (diuretskom stadiju), koji se očituje gotovo potpunim oporavkom u slijedećih nekoliko tjedana. Dakle, nekoliko mjeseci

nakon akutnog prerrenalnog urušajnog zatajenja bubrega, funkcijskim bi se testovima mogla dokazati smanjenja funkcijska rezerva (primjerice, smanjena sposobnost koncentriranja urina) (14). Pri opsežnim urušajnim promjenama u bubregu (smrt množine stanica - usporedi tijek dekompenziranog stadija, ranije), funkcija se bubrega ne može oporaviti, zbog čega bolesnik razvija renalno zatajenje (izostenurija, Na u urinu >40 mmol/L). U poslijeurušajnom kliničkom tijeku takva stanja bolesnika se očituju kao nepovratno kronično bubrežno zatajenje.

Kroz *mozak*, koji je svega 2% mase tijela, protječe 15% minutnog volumena, a pritom se troši 20% ukupne potrošnje kisika (3,5 ml O₂/100g tkiva/minuti), što ukazuje na visoku energijsku ovisnost tog tkiva. Unatoč potentnoj autoregulaciji miogenog tonusa i protoka (Bayliss-ov učinak) u dekompenziranom se stadiju smanjuje protok kroz mozak (vidi sliku 4.), što uzrokuje moždanu disfunkciju. Urušajna disfunkcija mozga se očituje kao hipoksična encefalopatija s poremećajima svijesti, od zastrtosti do kome (motorički nemir, nezainteresiranost, apatija, sopor). U kompenziranom se stadiju spontani ili terapijom potpomognuti oporavak krvotoka očituje povratnom hipoksičnom encefalopatijom. U takvim povrativim stanjima, nakon uspostave krvotoka, kod bolesnika se gotovo redovito očituje gubitak kratkotrajne memorije, za događanja netom prije i u tijeku razvitka urušaja. Takvo *amnezijско* stanje posljedica je hipenergoze, zbog čega se u tom dobu pristigli sadržaji percepcije ne uspijevaju upamtiti (52). Za razliku od toga, u dekompenziranom stadiju, s produženim trajanjem hipenergoze mozga, nastupaju smrti stanica, što uzrokuje selektivni trajni gubitak funkcija telencefalnih dijelova, s posljedičnom nedostatnošću pojedinih percepcijskih i/ili intelektualnih funkcija do razine decerebracije (trajno vegetativno stanje). Najosjetljivije su hipokampalne i telencefalne piramidne stanice, te Purkinjeove stanice u malom mozgu, dok su vegetativne strukture moždanog debla otpornije na hipoksemijsku hipenergozu (50). Selektivna se osjetljivost tih neurona tumači prevelikom koncentracijom glutamata oslobođenih degranulacijom vesikula iz presinaptičkih završetaka u ishemiji (50). Nejednaka stanična osjetljivost može objasniti povrat funkcija moždanog debla uz nepovratna oštećenja svijesti i intelektualnih funkcija moždane kore, koji se susreću u nekim ishodima urušaja. Patohistološki se, ovisno o stupnju i trajanju hipenergoze, mogu dokazati ishemične promjene neurona ("crveni neuroni") s eozinofilnom citoplazmom i piknotičkim jezgrama, ne-ravnomjerno raspoređeni u cijeloj kori mozga (7). Gljiva proliferacijom nadomješta odumrle stanice, što se očituje

kao fibroza i atrofija kore.

U svim urušajnim stanjima, kada arteriovenska razlika tlakova padne ispod 70 mmHg, u *srcu* se pojavljuju subepikardijalna i subendokardijalna krvarenja i nekroze, te "zonalne" nekroze (prejaka kontrakcija sarkomera, cijepanje Z-pruga, te bizarne nepravilnosti miofilamenata uz interkalirajuće ploče, uz istodobno odmicanje mitohondrija od ploča) iako su koronarne arterije izgledom normalne (u hipovolemijskim i vazohipotonusnim urušajima) (35, 44). Preobilna katekolaminska stimulacija, zbog vazomotoričkog i adrenalnog odgovora, na koronarnim krvnim žilama doprinosi zonalnim lezijama srca, što je dokazano u brojnim pokusnim životinjskim modelima predoziranje katekolamina (40). U pokusnim se uvjetima, zonalne lezije mogu spriječiti β-blokatorima, srčanom denervacijom i adrenalektomijom (40). Istodobno kardiotoksične tvari oslobođene u splahnničkom bazenu u dekompenziranom urušajnom stadiju izravno smanjuju kontraktilnost miokarda (36). Srčane stanice su u jakoj hipenergozi potrošile glikogenske rezerve, a laktatni se ciklus obrće iz potrošnje u proizvodnju laktata (40, 62). Funkcijski se uz smanjenje tlakotvorne funkcije srca mogu pojaviti aritmije, budući da nekroze često zahvaćaju provodnu muskulaturu. Oba mehanizma sudjeluju u dekompenziranom stadiju urušaja kao nezavisna kardiogena urušajna komponenta. Porast tlaka na kraju diastole dodatno smanjuje subendotelijalni protok i ubrzava urušaj.

Krvotočni se urušaj u dekompenziranom stadiju funkcijski u *plućima* očituje oštećenjem respiracijske membrane, brzim nastankom teškog plućnog edema (angiomuralni i onkodinamski edem), te razvojem respiracijske insuficijencije (hipoksemijski a potom i hiperkapnijski oblik). Strukturne se promjene u urušajnim plućima razvrstavaju u tri stadija. U *prvom stadiju* (akutni stadij) pluća su teška, natopljena, čvrste građe, smanjene rastezljivosti i parenhimatoznog izgleda. Histološki se otkriju prepunjenost žilja koje sadrže nakupine neutrofila, intersticijski i intraalveolski otok, hijaline membrane (mase koja se sastoji od istaloženog fibrina, proteina plazme, primjesa citoplazme i membrana odumrlih epitelnih stanica) oblažu unutarnjost razorenih alveola, žarišna krvarenja, te mrljaste atelektaze. U *drugom se stadiju* (terminalni stadij) u oštećenom tkivu pokreće jaka upalna reakcija koja se očituje kao terminalna bronhopneumonija. Anafilatoksin (C3a, C5a) nastali aktivacijom komplementne kaskade pobuđuju nakupljanje i aktivaciju neutrofila, koji obilno proizvode slobodne kisikove radikale (31). Iz razorenih stanica oslobađaju se kisele i neutralne proteaze, koje razaraju međustaničnu tvar (kolagen, elastin, fibronektin) i dodatno amplificiraju kaskadne sus-

tave. Kroz prvi i drugi stadij postupno raste tlak u plućnim arterijama, zbog acidozom, hiperkapnijom, odnosno, hipoksemijom pokrenute vazokonstrikcije. U preostalim se, dobro ventiliranim alveolama posljedično ovim mehanizmom smanjuje ventilacijsko-perfuzijski odnos, a u plućima se ubrzava razvoj hiperkapnijskog oblika respiracijske insuficijencije (globalna insuficijencija) (3). U slučaju rekompensiranja u plućima se pacijenta susreće *treći stadij* (proliferativni stadij), koji predstavlja stanje tkivnog reorganiziranja pluća. Taj stadij uključuje proliferaciju kuboidnih ili/i cilindričnih pneumocita tipa II (granulirani pneumociti), budući da je taj tip stanica otporniji na urušajna oštećenja. U tkivu se posljedično pojavljuje intersticijska i intraalveolarna fibroza (obliteracija alveola i alveolarnih duktusa) različitog stupnja. Prvi se stadij klinički očituje tahipnejom, dispnejom, cijanozom i hipoksemijom (s mogućom hipokapnijom zbog hiperventilacije). U drugom se stadiju, uz jaku hipoksemiju, plućnu hipertenziju (dijelom posljedica intersticijske fibroze), razvija i respiracijska acidoza (globalna respiracijska insuficijencija). Pri tom je hipoksemija neosjetljiva na terapiju kisikom budući da je jako promijenjen ventilacijsko-perfuzijski odnos. Kliničko očitovanje trećeg stadija ovisi o mjeri fibrozacije tkiva pluća. Trećina bolesnika, koji prežive prve dvije faze, imaju smanjen vitalni kapacitet, a svi imaju smanjeni difuzijski kapacitet kisika u naporu. Na rendgenskim snimkama pluća mogu se vidjeti prošireni difuzni mrljasti infiltrati i atelektaze ovisno o stadiju.

Budući da se slične promjene susreću u raznorodnim stanjima, urušajna se pluća (shock lung) u medicinskoj literaturi imenuju različitim naziv-ljem, od kojih svaki naglašava pojedinu patogenetsku komponentu, a rabe se kao istoznačnice. "Nekardiogeni edem pluća" ("permeability edema", tj. angiomuralni patogenetski tip edema) naglašava posebnost u odnosu na kardiogene edeme ("hydrostatic edema", tj. hemodinamski tip edema) (15), "ARDS" (adult respiratory distress syndrome, stresni plućni sindrom odraslih) naglašava razliku prema bolesti hijalinih membrana nezrelih pluća, "razasuta alveolska oštećenja" (DAD, diffuse alveolar damage) opisuje ubikvitarno zahvaćanje respiracijske membrane, pojam "traumatolika vlažna pluća" (traumatic wet lung), naglašava patoanatomski izgled pluća, koja, bez izravne mehaničke traume prsnog koša, izgledaju poput traumatiziranog tkiva, a "vijetnamska pluća" (Vietnam lung) ukazuju na mjesto otkrića tipičnih plućnih promjena na teškim ranjenicima (2, 3, 26, 49).

Jetra zbog centralizacije krvotoka, jakim smanjenjem crijevne perfuzije, gubi najveći dio protoka

koji se fiziološki doprema putem portalne vene (80% sveukupnog protoka). Istodobno sami ogranci *venae portae* vazokonstrikcijom povisuju portalni tlak, zbog čega dio krvi kolateralama obilazi jetru. Isto je tako centralizacijom smanjen protok kroz jetrenu arteriju, što dodatno smanjuje jetreni protok. Posljedično se razvija disfunkcija i potom nekroza, prvo, centrolobularno smještenih hepatocita, a potom i ostalog tkiva (vidi sliku 3.) (10, 17). Klinički se stanje očituje povišenjem transaminaza i bilirubina u plazmi, te žuticom. Zbog hipoksemijske hipenergoze smanjuje se odteredba portalne krvi u Kupfferovim stanicama i retikuloendotelnim stanicama slezene (toksini, bakterije), što može nezavisnim mehanizmima ubrzati dekompenzaciju urušaja.

Pored promjena koncentracije plinova, kiselosti i metabolita, *u krvi* se zbog usporenja (osobito u sitnožilju), porasta hematokrita, agregacije eritrocita i aktivacije kaskadnog komplementnog i kininskog sustava (kao u septičkom urušaju), te nakupljanjem trombocita na mjestima oštećenog endotela kapilara, aktivira koagulacijski sustav, što se očituje razasutim unutaržilnim zgrušavanjem (diseminirana intravaskularna koagulacija, DIK). Istodobno, pobuđeni kininski sustav pobuđuje fibrinolizu. Oba procesa (pobuda zgrušavanja i istodobne razgradnje fibrina) dovode do potrošne koagulopatije, koja se očituje krvarenjima u tkiva. Stoga će se ovisno o stadiju urušaja u patoanatomskoj slici naći svi oblici krvarenja i koagulacije. Primjerice, u kliničkoj slici su česta produžena krvarenja iz mjesta uboda igle u koži, te iz sluznica traheje, želuca i mokraćnog sustava. Posljedično se laboratorijski mogu dokazati produženo vrijeme krvarenja i zgrušavanja, produženje protrombinskog i/ili aktiviranog parcijalnog trombinskog vremena, trombocitopenija ($<10 \times 10^9/L$), te snižena koncentracija fibrinogena ($<1,5 g/L$), protrombina, i faktora V i VIII u plazmi (9, 29). S druge strane, kao pokazatelji aktivacije fibrinolize, mogu se dokazati povišeni razgradni produkti nepolime-riziranog fibrina X, Y, D i E ($>10 mg/L$), te D-dimeri (razgradni produkti križno vezanog fibrina) ($>0,25 mg/L$).

U sluznicama želuca i crijeva se zbog centralizacije krvotoka vrlo brzo razvija hipenergoza već u kompenziranom stadiju. Stoga se brzo razvijaju površna oštećenja u obliku ulkusa s hemoragičnim nekrozama, nepravilno mrljasto raspoređena od želuca i duodenuma (stresni vriedovi, "Curling ulcers") do anusa ("hemoragična gastroenteropatija"). Smanjena je sekrecija crijevnih žlijezda. Duboki slojevi crijeva i seroza su dugo sačuvani. Sklonost krvarenju se pojačava razvitkom potrošne koagulopatije. Osobito su česta krvaren-

ja u debelom crijevu, u kojem se mogu razviti pseudomembranozne promjene zbog superinfekcije crijevnim bakterijama i upale (38, 41). Unutaržilna zgrušavanja mogu dovesti do nekroze cijele stijenske crijeva. Crijevne se promjene klinički očituju bolovima, grčevima te krvavim proljevastim stolicama. Pri tom se dio izvanstanične tekućine odvaja u crijevni transcelularni prostor, a bakterijski toksini ili/i bakterije prodiru u krv, što nezavisnim mehanizmima (hipovolemijskim, vazohipotonusnim), istodobno s hipovolemijom zbog krvarenja, ubrzava razvitak dekompenziranog stadija krvotočnog urušaja.

KLINIČKA PROSUDBA KRVOTOČNOG URUŠAJA I SRODNIH PATOGENETSkih STANJA

Anamnestički podaci o nastanku stanja, pregled pacijenta, praćenje kliničkog tijeka i laboratorijski pokazatelji, te dodatni dijagnostički zahvati omogućuju dobru prosudbu zatečenog patogenetskog stadija urušaja. Mjerenje intraarterijskih tlakova i kakvoće pulsa, uz mjerenje središnjeg venskog tlaka, dat će osnovne pokazatelje o patogenetskom stadiju i vrsti urušaja (slika 2.). Središnji se venski tlak izravno mjeri uvođenjem prikladne cjevčice (unutaržilnog katetera) u gornju šuplju venu ili desnu pretkljetku, najčešće pristupom kroz potključnu venu i unutarnju jugularnu venu. Posredno određivanje tlaka u lijevom atriju (mje-renjem zapornog tlaka malih plućnih arterija Swan Ganzovim kateterom) ukazuje na stanje kompenziranosti lijeve klijetke (25, 58). Određivanje srčanog indeksa tremodilucijskom metodom ukazuje na stanje tlakotvorne funkcije srca (25). Elektrokardiogram i ultrazvučne pretrage srca pružaju informaciju o kardiogenoj etiopatogenezi ili/i odgovoru srca na razvoj urušaja. Laboratorijska određivanja krvnih stanica, elektrolita, plinova i anionskog procjepa, te koncentracija koagulacijskih čimbenika s testovima zgrušavanja, služe za potvrdu dijagnostičke prosudbe i praćenje razvitka sindroma. Pojava unutarstaničnih enzima u plazmi ukazuje na otpuštanje tih enzima iz odumrlih stanica, zbog čega su oni važni pokazatelji uzroka urušaja (kardiogeni šok zbog infarkta), ili/i odumiranja stanica u dekompenziranom stadiju urušaja. Smanjenje satne diureze i porast koncentracije dušičastih spojeva u plazmi (urea, kreatinin) jasni su pokazatelji stupnja bubrežne disfunkcije.

Razvitak kompenziranog i dekompenziranog stadija krvotočnog urušaja obdržavan je množinom istodobnih regulacijskih sprega. U tablici 7. je usporedno istaknut odnos patogenetskih i kliničkih urušajnih

procesa. Po osnovi pripadnih simptoma, znakova i laboratorijskih podataka, može se dobro prosuditi trenutno stanje u organizmu. Problem je utvrditi ključni događaj pretvaranja povratnih u nepovratne procese ("točku bez povratka") (punctum irreversibile). Budući da ne postoji jednostavan niti jednoznačan izvanjski pokazatelj (laboratorijski niti klinički) trenutka kada nastaje ne-povratnost, liječnici koriste posredne pokazatelje uznapredovalosti urušajnih procesa. U literaturi su opisani brojni "nomotehnički" pokazatelji, koji se koriste u dijagnostičke i prognostičke svrhe. U tablici 8. navedeno je nekoliko takvih pokazatelja koji se rabe u kliničkom radu u svrhu prognostičke prosudbe stanja. Smrtni je ishod urušaja vjerojatan (>67%) ako se temperatura nožnog palca održava nižom od 27°C tri sata nakon prijema u jedinicu pojačane skrbi (dakle izostanak zagrija-vanja), ili ako je niža za više od dva stupnja ispod sobne temperature (24). Ta korelacija ukazuje na nepovratnost urušajne dekompenzacije u sitnožilju. Porast koncentracije laktata iznad 2 mmol/L označava početak dekompenziranog stadija urušaja i nosi smrtnost do 10%, a vrijednosti iznad 8 mmol/L povećava smrtnost na 90% (62). Laktatna koncentracija je pokazatelj prilagodbene preobrazbe aerobnog energijskog metabolizma u anaerobni u razvitku urušaja (29, 33). Gornje korelacije odražavaju stupanj pratećeg strukturalnog nepovratnog oštećenja.

Bez obzira na uzrok urušaja, srčani indeks je važan prognostički znak glede preživljenja. Tako srčani indeks manji od 1,7 L/min/m², bez prateće hipovolemije, smanjuje vjerojatnost preživljenja na manje od 25%, a pad srčanog indeksa ispod 1,0 L/min/m² minimalizira preživljenje na vrijeme kraće od tri sata (58). Točku bez povratka u kardiogenom urušaju klinički predstavlja pad srčanog indeksa na 1/3 normale s istodobnim više od trostrukim povećanjem arteriovenske razlike sustavnog zasićenja hemoglobina kisikom (18). U takvom stanju niti terapijsko uklanjanje uzroka urušaja neće uspostaviti tlakotvornu funkciju srca, a smrt je neizbježna (28). U slučaju kardiogenih urušaja zbog infarkta miokarda (vidi tablicu 2.), ukoliko je srčani indeks <2,2L/min/m², a zaporni tlak u malim plućnim arterijama veći od 18 mmHg (mjer-en Swan-Ganzovim kateterom), usprkos terapiji, smrtnost je veća od 90% (6). U takvim stanjima intraaortno protupulso baloniranje (terapijski zahvat dijastoličkog brtvljenja sa sistoličkim propuštanjem pulsog vala u abdominalnoj aorti, koji povećava rani i srednji dijastolički tlak i time koronarni protok) povećava preživljavanje za 13 do 18% (6, 51).

TABLICA 7.
Kliničko očitovanje krvotočnog urušaja odražava patogenezu sindroma*

Klinički stadij sindroma	Kliničko očitovanje#	Patogenetska osnova
Rani stadij	<ul style="list-style-type: none"> ·Sistolički arterijski tlak (SAT) nepromijenjen ili umjereno snižen (ali veći od 12.1 kPa)## ·Dijastolički arterijski tlak (DAT) umjereno povišen ·Snižen tlak pulsa ·Umjerena tahikardija (do 120 otk./min**) ·Blaga metabolička acidoza koja je respiracijski kompenzirana ·Moguća oligurija do anurija ·Svijest nepromijenjena ili nemir i usporenost ·Koža blijeda i hladna ·Frekvencija srca/SAT (mmHg) > 1 (Allgowerov pokazatelj) 	<ul style="list-style-type: none"> ·Kompenzirani stadij urušaja (vazomotorički, endokrini i metabolički odgovor negativnim homeostatskim spregama centraliziraju krvotok. ·Na razini stanica blaga hipoksična i supstratna hipenergoza. ·Prvi stupanj sitnožilne disfunkcije (vidi tekst).
Potpuni izražen urušajni sindrom	<ul style="list-style-type: none"> ·SAT značajno snižen (8,1-12kPa) ·DAT snižen ali relativno manje u odnosu na SAT-no sniženje ·Jaka tahikardija (>120 otk/min) ·Teška dekompenzirana metabolička acidoza ·Dispneja, edemske promjene na plućima (zastojni hropci), zbog čega se može pojaviti respiracijska acidoza ·Jaka oligurija ili češće anurija ·Laboratorijski pokazatelji pokrenutog unutaržilnog zgrušavanja krvi ·Poremećaji svijesti od zastrtosti do sopora, motorički nemir ·koža blijeda, vlažna a na okrajinama cijanotična ·Slabost mišića 	<ul style="list-style-type: none"> ·Dekompenzirani stadij krvotočnog urušaja (preobražaj negativnih u pozitivne sprege. ·Jaka hipenergoza stanica i pojava pojedinačnih smrti stanica u tkivima ·Drugi stadij disfunkcije sitnožilja (vidi tekst).
Kasni stadij	<ul style="list-style-type: none"> ·Arterijski tlakovi izrazito sniženi, (SAT<8kPa), često nemjerljivi ·Poremećaji ritma srca, nerijetko bradikardija ili asistolija ·Izrazito teška metabolička i respiracijska acidoza ·Moguća krvarenja zbog potrošne koagulopatije ·Anurija ·Moguć prestanak disanja ·Sopor ili koma, mogući grčevi skeletnih mišića ·Ljepljiva, sivocijanotična hladna koža 	<ul style="list-style-type: none"> ·Prijelaz prema nepovratnom dekompenziranom stadiju urušaja. ·Smrt mnogih pojedinačnih stanica u tkivima brzo smanjuje funkcijsku rezervu, što pozitivnim homeostatskim spregama dovodi do točke bez povratka. ·Paralitički (treći) stadij sitnožilja

* Opisana klinička razdioba u stadije je najjasnija u razvitku hipovolemijskih urušaja. Kardiogeni i vasohipotonusni urušaji imaju jasan zajednički tijek s hipovolemijskim u kasnom stadiju, a prethodna dva stadija, zbog prirode patogeneze, nisu uvijek klinički jasno razlučiva.

** Otk./min.=otkucaja u minuti.

Simptomi i znakovi koji odražavaju redistribuciju krvotoka u vazohipotonusnim urušajima temeljno su modificirani zbog prirode bolesti (usporedi tekst).

Kod hipertoničara kadšto pad tlaka za 4 kPa (30 mmHg) očituje se urušajem, iako su vrijednosti tlakova više od ovih kriterija.

U septičkom urušaju smanjenje srčanog indeksa na fiziološku vrijednost unutar 24 sata od nastupa hipotenzije, te istodobno pad frekvencije za >17 otkucaja po minuti unutar 24 sata, označava početak klinički povoljnog razvoja urušaja. Za razliku od toga, trajno povišeni srčani indeks uka-

TABLICA 8.

Prognostička vrijednost pojedinih kliničkih i/ili laboratorijskih očitovanja urušaja quoad vitam#

Pokazatelj stanja kod pacijenta ##	Udružen s popratnim stanjem	Preživljenje (%)
Anurija*		18,8
	sepsa	4,4
	koma*	0
	umjetna ventilacija*	0
Koma		33,0
	umjetna ventilacija	10,0
	acidoza	2,9
Umjetna ventilacija	anurija i koma	5,9 0
dob pacijenta < 20 godina > 70 godina		42,9 7,3
	PaCO ₂ > 55 mmHg	10,0 0
pH arterijske krvi > 7,3 < 7,29		28,1 4,7
	HCO ₃ - u plazmi (mmol/L) < 14,9 15-20,9 21-26 >26	
# Priređeno prema podacima u literaturnom izvoru (64).		
## Dijagnosticirano pri prijemu u odjel pojačane skrbi		
* Kadšto se ova klinička očitovanja nazivaju znakovima prijetećeg smrtnog ishoda (eng. lethal signs).		
** Bikarbonati u plazmi <21 mmol/L		

zuje na nepovoljan ishod (47). Opisane promjene srčanog indeksa i frekvencije rada srca posredni su pokazatelji oporavka sitnožilja, smanjenja prekomjerne vazodilatacije, i rasta perifernog otpora. Povratna dilatacija srca u septičkom urušaju (dijastolički indeks volumena lijeve klijetke >90 ml/m²) unutar 24-48 sati predstavlja bolju kompenzacijsku prilagodbu povećanom venskom priljevu, zbog čega takvi pacijenti imaju bolju prognozu i preživljaju septički urušaj (47).

Pri disregulacijama krvnog tlaka razvijaju se stanja koja vode prema kratkotrajnom gubitku arteriovenske razlike tlakova, ali koja ne dovode do višesustavnog zatajenja. Time po definiciji ona ne spadaju u krvotočne urušaje, već u zasebne nozološke entitete, unatoč činjenici da imaju zajedničke disregulacijske obrasce, ili dijelove patogenetskih obrazaca. Ortostatska hipotenzija, vazovagalna sinkopa, asimpatikotona disregulacija, refleksne sinkope, Adams-Stokesov sindrom, predoziranja lijekova (digitalisa, antihipertenzivi, antiaritmici), terapija citokinima (IL-2, g-IFN), te sinkopa zbog miksoma lijevog atrijsa pri promjeni

položaja tijela zasebni su klinički entiteti, kod kojih se primarno smanjenje gradijenta tlaka uspije kompenzatornim odgovorom ispraviti. Sinkopa u naporu (eng. *exertional syncope*) u bolesnika s aortnom stenozom može se objasniti von Bezold-Jarischovim simpatikolitičkim vagusnim refleksom. U fizičkom naporu povećava se venski priljev što dodatno rasteže stijenku lijeve klijetke i pobuđuje senzorne vagusne receptore u inferoposteriornom dijelu zida, što uzrokuje refleksnu bradikardiju, kratkotrajnu hipotenziju i sinkopu (37). Taj inhibični refleks može objasniti veliku učestalost (75%) bradikardije (paradoksnu usporenje pulsa), povraćanja i hipotenzije kod bolesnika s dijafragmalnim infarktom (37). Isti patogenetski mehanizam doprinosi razvoju vazovagusne sinkope u kojoj, zbog nagle periferne vazodilatacije, dolazi do smanjenja venskog priljeva, te se srce naglo kontrahira u sistoli, nasuprot "prazne klijetke". Takva kontrakcija klijetke može proizvesti paradoksnu pobudu von Bezold-Jarischeva refleksa s bradikardijom i pogoršanjem hipotenzije i sinkope (37). Snažna emotivna stanja (strahovi, jaka bol, histerične

reakcije) mogu preko središnjih živčanih i hormonskih mehanizama uzrokovati kratkotrajnu disregulaciju ortostatske prilagodbe krvotoka koja se očituje sniženjem arteriovenske razlike tlakova ("psihogeni šok"). Isto tako insulinom izazvana hipoglikemija (<2 mmol/L) može sadržavati urušajnu patogenetsku komponentu (hipoglikemijski urušaj). U stanju moždanog udara mogu izravno ili/i posredno biti zahvaćeni živčani i humoralni sustavi za regulaciju krvnog tlaka i srčane funkcije, zbog čega se može razviti sklonost urušajnoj patogenezi. U patogenetskom smislu ta stanja i kompenzirani stadij urušaja uključuju identične prilagodbene mehanizme (29, 33). Pri krvotočnom urušaju je reaktivnost prilagodbenih mehanizama nedostatna što uzrokuje višesustavno zatajenje organa. Za razliku od toga, pri gornjim stanjima je prilagodbeni hemodinamski odgovor oslabljen, ili s vremenskom zadržskom, ali još uvijek dostatan za održanje krvotoka. Stoga se ta stanja klinički očituju kao prolazne arterijske hipotonije, u bazalnim uvjetima ili/i pod funkcijskim opterećenjem organizma. Zbog posljedične hipoperfuzije tkiva nastaju posebne kliničke slike svakog gornjeg nozološkog entiteta. U patogenetskom smislu takva stanja predstavljaju smanjenu reaktivnost organizma (14) zbog čega je pri urušajnoj noksi ubrzan razvoj dekompenziranog stadija i višesustavno zatajenje organizma u takvih pacijenata.

LITERATURA

1. Allgower M, Burri C. "Schockindex". Dtsch Med Wschr 1967; 43: 1947-50.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319-23.
3. Balk R, Bone RC. The adult respiratory distress syndrome. Med Clin North Am 1983; 67: 685-700.
4. Baumbach GL, Heistad DD. Effects of sympathetic stimulation and changes in arterial pressure on segmental resistance of cerebral vessels in rabbits and cats. Circ Res 1983; 52:527-33.
5. Benarroch EE. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction and perspective. Mayo Clin Proc 1993; 68:998-1001.
6. Billhardt RA, Rosenbush SW. Cardiogenic and hypovolemic shock. Med Clin North Am 1986; 70: 853-76.
7. Brierly JB, Graham DI. Hypoxia and vascular disorders of the central nervous system. U "Greenfield's Neuropathology". IV izdanje, urednici Adams JH, Corsellis JAN, Duchon LW, Arnold Ltd, London 1984; 125-207.
8. Candry IH, Clemens MG, Bane AE. Alterations in cell function with ishaemia and shock and their correlation. Arch Surg 1981; 116:1309-17.
9. Carr JM, McKinney M, McDonoagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Am J Clin Pathol 1989; 91: 280-7.
10. Champion HR, Jones RR, Trump BF et al. A clinicopathologic study of hepatic dysfunction following shock. Ann Surg 1976; 142: 657-63.
11. Clausen T, van Hardevelde C, Everts ME. Significance of cation transport in control of energy and termogenesis. Physiol Rev 1993; 71: 733-74.
12. Davies CL, Newman RJ, Molyneux SG, Grahame-Smith DG. The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man. J Trauma 1984; 24: 99-105.
13. Drucker WR, Chadwick CDJ, Gann DS. Transcapillary refill in hemorrhage and shock. Arch Surg 1981; 116:1344-53.
14. Gamulin S. Načela patogenetskih mehanizama. U "Patofiziologija", III izdanje, urednici Gamulin S, Marušić M, Krvavica S. Medicinska naklada, Zagreb, 1994 (u tisku).
15. Gamulin S, Kovač Z. Poremećaji raspodjele tjelesnih tekućina. U "Patofiziologija", III izdanje, urednici Gamulin S, Marušić M, Krvavica S. Medicinska naklada, Zagreb, 1994 (u tisku).
16. Gamulin S. Poremećaji grade i funkcije mitohondrija. U "Patofiziologija" III izdanje, urednici Gamulin S, Marušić M, Krvavica S, Medicinska naklada, Zagreb, 1994, (u tisku).
17. Grayson J, Mendel D. The role of the spleen and the hepatic artery in the regulation of liver blood flow. J Physiol 1975; 136: 60-70.
18. Grossman W. Blood flow measurement: The cardiac output. U "Cardiac catheterisation and angiography", urednik Grossman W, Lea and Febiger, Philadelphia, 1980; 89-102.
19. Guyton AC et al. Integration of control of circulatory function. Int Rev Physiol 1976; 9:341-56.
20. Hackel DV, Ratcliff NB, Mikat E. The heart in shock. Circ Res 1974; 35:805-11.
21. Jaattela A, Alho A, Avikainen LK et al. Plasma catecholamines in severely injured patients: A prospective study of 45 patients with multiple injuries. Br J Surg 1975; 62:177-81.
22. Jacobson DE. Are adrenergic overreactivity and splanchnic vasoconstriction the prime pathophysiologic event in shock. Advanc Exp Med Biol 1971;23: 109-12.
23. Jarhult J. Osmotic fluid transfer from tissue to blood during haemorrhagic hypotension. Acta Physiol Scand 1973; 89:213-26.
24. Joly HR, Weil MH. Temperature of the great toe as an indication of severity of shock. Circulation 1969; 39:131-8.
25. Katz AM. Regulation of myocardial contractility 1958-1983. An odyssey. J Am Coll Cardiol 1983; 1:42-51.
26. Katzenstein AA, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage - the role of oxygen, shock and related factors. Am J Pathol 1976; 85: 210-28.

27. Kerber RE, Gascho JA, Lichtfield R, Wolfson P, Ott D, Pandian NG. Hemodynamic effects of volume expansion and nitroprusside comparison with pericardiocentesis in patients with acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 1982; 307: 929-30.
28. Kiechle FL, Malinski T. Nitric oxide: Biochemistry, pathophysiology and detection. *Am J Clin Path* 1993; 100: 567-75.
29. Kovač Z. Patogenetska uloga unutarstaničnog energijskog nedostatka (hipoenergoze) u razvitku krvotočnog urušaja (hemodinamskog šoka). *Liječ Vjesn* 1994; 117: 11-5.
30. Kovač Z. Patogenetska uloga stanične hipenergoze u sindromu akutnog bubrežnog zatajenja. U "Akutno zatajenje bubrega" urednici Ljutić D, Rumboldt Z, Slobodna Dalmacija, Split, 1994; 47-64.
31. Kovač Z. Kisikovi i drugi radikali. U "Patofiziologija", III izdanje, urednici Gamulin S, Marušić M, Krvavica S. Medicinska naklada, Zagreb, 1994. (u tisku).
32. Kovač Z. Patofiziologija sedimentacije eritrocita. *Med Vjesn* 1990; 11: 17-24.
33. Kovač Z. Krvotočni urušaj. U "Patofiziologija", III izdanje, urednici Gamulin S, Marušić M, Krvavica S. Medicinska naklada, Zagreb, 1994. (u tisku).
34. Kovač Z. Patogenetska uloga stanične hipenergoze u sindromu bubrežnog zatajenja. U "Akutno zatajenje bubrega" urednici Ljutić D, Rumboldt Z, Slobodna Dalmacija, Split, 1994; 47-64.
35. Lee JA. The pathology of cardiac ischaemia: Cellular and molecular aspects. *J Pathol* 1995; 175: 167-74.
36. Lefer AM. Blood borne humoral factors in the pathophysiology of circulatory shock. *Circ Res* 1973; 32: 129-39.
37. Mark AL. The Bezold-Jarish reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90-102.
38. Marshak RJ et al. Ischemia of the colon. *Mt Sinai J Med* 1981; 48: 180-7.
39. Maut MJ, King EG. Severe acute disseminated intravascular coagulation: A reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients. *Am J Med* 1979; 67: 557-63.
40. Mueller H, Ayers SM, Gregory JJ et al. Hemodynamics, coronary blood flow, and myocardial metabolism in coronary shock: Response to L-norepinephrine and isoproterenol. *J Clin Invest* 1970; 49: 1885-902.
41. Norris HT. Ishaemic bowel disease: Its spectrum. U "The Gastrointestinal Tract", urednici Yardley JH, Morson BC, Abell MR; Williams and Wilkins Publ, Baltimore, 1977; 15-9.
42. Odeh M. The role of reperfusion induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:1417-22.
43. Oken DE. Role of prostaglandins in the pathogenesis of acute renal failure. *Lancet* 1975; 1: 1313-22.
44. Page DL, Canfield JB, Castor JA. Myocardial changes associated with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1971; 285: 133-7.
45. Parillo JE. Septic shock in humans. *Ann Int Med* 1990; 113: 227-42.
46. Parillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1471-77.
47. Parker MM, Shelhamer JH, Nathansen C, Alling DV, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of septic shock: Heart rate predictors of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15: 923-9.
48. Raetz CRH. Bacterial endotoxins: Extraordinary lipids that activate eucariotic signal transduction. *J Bacteriol* 1993; 175: 5745-53.
49. Rinaldo JE, Rogers RM. The adult respiratory distress syndrome: Changing concepts of lung injury and repair. *N Engl J Med* 1982; 306: 900-9.
50. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic ischemic brain damage. *Ann Neurol* 1986;19: 105-11.
51. Scheidt S, Wilner G, Mueller H et al. Intraaortic balloon pump counterpulsation in cardiogenic shock: Report of a cooperative clinical trial. *N Engl J Med* 1973; 288: 979-84.
52. Schneider M. Survival and revival of the brain in anoxia and ischaemia. U "Cerebral Anoxia and Electroencephalogram", urednici Gastaut H, Meyer JS; Charles C Thomas Pub., Springfield III, 1961; 134-43.
53. Schumann GB, Johnston JL, Weiss MA. Renal epithelial fragments in urine sediment. *Acta Cytol* 1981; 25: 147-52.
54. Shires GT. Membrane defect and energy status of rabbit skeletal muscle cells in sepsis and septic shock. *Arch Surg* 1981; 116: 1302-5.
55. Siegel JH, Greenspan M, Del Quercio LRM. Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock. *Am J Surg* 1967; 165: 504-17.
56. Soles K, Racusen L, Whetton A. Glomerular epithelial cell changes in early postischemic acute renal failure in rabbits and man. *Am J Pathol* 1981; 103: 163-7.
57. Soles K, Kramer EC, Heptinstall RH. The pathology of acute renal failure: Leukocyte accumulation in the vasa recta. *Am J Pathol* 1974; 74: 31-4.
58. Swann HJC, Ganz W. Hemodynamic measurements in clinical practice: A decade in review. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 103-13.
59. Vary TC, Kimball SR. Sepsis induced changes in protein synthesis: Differential effects on fast and slow-twitch muscles. *Am J Physiol* 1992; 262: C1513-9.
60. Wanneberg E, Hagberg H, Haljamae H. The response of the awake spontaneously hypertensive rat (SHR) to acute blood loss. *Acta Scand Anaesthesiol* 1984; 28:457-61.
61. Ware J, Ljungquist O, Norberg KA, Nylander K. Osmolar changes in haemorrhage: The effects of an altered nutritional status. *Acta Chir Scand* 1982; 148: 641-6.

-
62. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970; 41: 989-1001.
63. Wilson RF. The pathophysiology of shock. *Intens Care Med* 1980; 6: 89-100.
64. Wilson RF. Factors affecting prognosis in clinical shock. *Ann Surg* 1969; 169: 93-101.
65. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL et al. Treatment of Gram negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 429-36.
-

Abstract

THE PATHOPHYSIOLOGICAL FOUNDATIONS OF THE CIRCULATORY SHOCK SYNDROMES

Zdenko Kovač and Dražen Belina

Institute of Pathophysiology School of Medicine
Zagreb, Clinical Hospital Rebro Zagreb

Hemodynamic shock syndrome represents an acute circulatory failure leading to a multiple organ failure. Such circulatory failure develops due to a decrease of arteriovenous blood pressure gradient as a consequence of three independent groups of pathogenetic mechanisms (cardiogenic, vasohypotonic and hypovolemic), all of which lead to the common pathogenetic pathways. A decrease of arteriovenous pressure gradient induces vasomotoric responses, reactive body fluids redistribution, endocrine, metabolic as well as tissue energy adjustments. In this review a comprehensive synopsis of pathogenetic processes is shortly outlined. The cardiogenic mechanisms include the acute systolic and/or diastolic heart failure, which produce an increase of venous pressure and decrease of arterial pressure and heart output. Vasohypotonic mechanisms (neurogenic, septic and anaphylactic) are due to vascular tonus missadjustment. Hypovolemia caused by blood, plasma, water and electrolytes losses and/or sequestration, leads to a decrease of pressure gradient as soon as the extent of hypovolemia overcomes the compensatory vascular capacity. The shock syndromes very often consist of parallel pathogenetic processes which therefore can be classified as a complex pathogenetic forms of the shock. A list of clinical disorders which develop due to a complex

shock pathogenesis, are outlined in the paper. Tissue hypoperfusion is direct consequence of the arteriovenous pressure gradient loss. It causes a progressive depletion of cellular ATP concentration (cellular hypoenergosis), which very often falls lower than 0,1 mmol/L. Cellular hypoenergosis plays the critical role in conversion of negative homeostatic regulation into a positive feedback mode. Positive homeostatic regulation (circuli vitiosi) amplifies deterioration of arteriovenous blood pressure gradient, which reversely intensifies the degree of energy depletion in the tissues. Such homeostatic conversion plays a critical role in the development of progressive phase (systemic failure, decompensation) of the shock. Functional restitution, decrease of functional organ capacity, permanent absence of certain organs' function and death, represent a possible clinical status caused by and developed during the shock syndrome. Progressive pathologic alteration of tissue function and structure correlates well with the degree of tissue hypoenergosis. A short detailed description of the tissue alterations is outlined in the paper. Clinical symptoms and signs, as well as laboratory parameters give a valuable information which points to the level of shock development and reversibility. Correlation of clinical parameters and pathophysiologic processes are summerized. Simple predictive rules are re-discussed in the scope of underlying pathophysiology. In addition, a related hemodynamic disorders are shortly discussed in the paper.

Key words: Hemodynamic shock syndrome