

# 11. Sepse

*aneb*

*pohádka o špatně vedené válce*

**Václav Chmelík**

## 3. definice sepse

---

Sepse je definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce vyvolaná dysregulovanou odpovědí hostitele na infekci.

Orgánová dysfunkce může být rozpoznána změnou SOFA skóre o více než 2 body (riziko mortality 10% u obecné nemocniční populace s infekcí).

Sepse je život ohrožující stav vznikající když odpověď organismu na infekci poškozuje vlastní tkáně a orgány

### **qSOFA (Quick SOFA) kritéria**

Dechová akce  $\geq 22/\text{min}$

Alterované vědomí

Systolický tlak  $\leq 100 \text{ mm Hg}$

# Základní východiska k definici sepse

---

Sepse je primární příčinou smrti na infekci, zvláště když není rozpoznána a léčena okamžitě. Proto její rozpoznání vyžaduje zásadní pozornost

Je podmíněna faktory původce i hostitele (sex, rasa a jiné genetické determinanty, věk, komorbidity, prostředí) a její příznaky se vyvíjejí v čase.

Od běžného průběhu infekce ji odlišuje aberantní nebo chybně regulovaná odpověď hostitele a přítomnost orgánové dysfunkce

Orgánová dysfunkce může být skrytá – je třeba po ní pátrat u každé infekce.

Každá nevysvětlená orgánová dysfunkce vyvolává podezření na nepoznanou infekci.

Klinický i biochemický obraz sepse může být modifikován preexistující akutní nemocí, dlouhodobými komorbiditami, léčbou a intervencemi.

Specifické infekce mohou vést k lokální orgánové dysfunkci bez vyvolání dysregulované systémové odpovědi hostitele

# Strategie přežití makroorganismu

---

**Řízení organismu v okamžiku ohrožení:**

nervová soustava  
endokrinní  
imunita

*boj nebo útěk*  
*mobilizovat síly pro boj i útěk*  
*zabít malého zlého vetřelce*

**Imunita:** obrana integrity těla před invazí cizího organismu

**Invaze** cizorodého organismu do tkáně:

lokální obrana  
celková reakce

**ZÁNĚT** - „naše bojová strategie“

*Zánět je jako oheň : dobrý sluha ale zlý pán!*

# Reakce na invazi

---

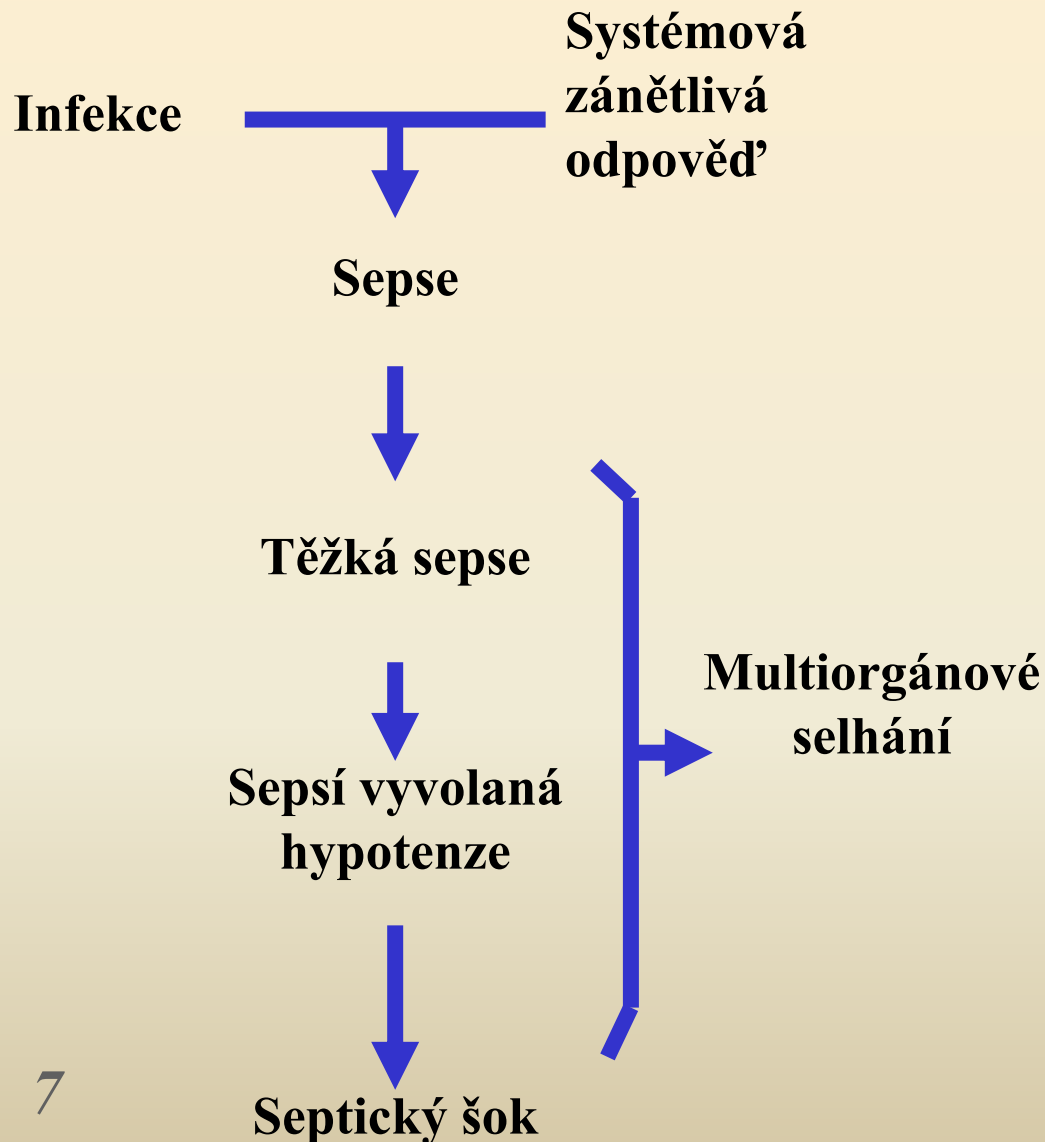
Výsadek komanda	Invaze	<i>Průnik agens do tkáně</i>
Občan a policie	Identifikace nepřítele	<i>Makrofág</i>
Hlášení do štábu	Alarm	<i>Cytokiny, molekuly chemotaxe</i>
Uvolnění cest	Zajištění přístupové cesty	<i>Vasodilatace</i>
Přesun armády	Transport sil a prostředků	<i>Migrace polymorfonukleárů</i>
Obklíčení ohniska Bariéra fyzická i informační	Ohraničení ohniska	<i>Trombotizace cév Protizánětlivé cytokiny Antagonisté TNF atd</i>
Zničení nepřítele	Boj v ohnisku	<i>Fagocytóza atd</i>
5 Ochrana obyvatel	Minimalizace škod	<i>Hibernace buněk</i>

# Neúspěšná reakce na invazi

Komando vítězí	Nezdar v ohraničení ohniska	<i>Agens se šíří</i>	
Šíří se panika		<i>Cytokiny se šíří systémově</i>	<b>S</b>
Bojuje se všude	Celostátní užití obranných prostředků	<i>Systémová reakce, SIRS</i>	<b>E</b>
Desinformace Vážne doprava Špatné v zásobování	Závady na: informacích, přetížené komunikace, vážne transport	<i>Poškozené endotelie únik tekutin pokles TK</i>	<b>P</b> <b>S</b>
Škody: obec, závod, občan, majetek	Škody na vlastním území	<i>MOF (multiorg. selhání)</i>	<b>E</b>
Rozvrat	Rozvrat státu	<i>Šok</i>	<b>+</b>

# Definice

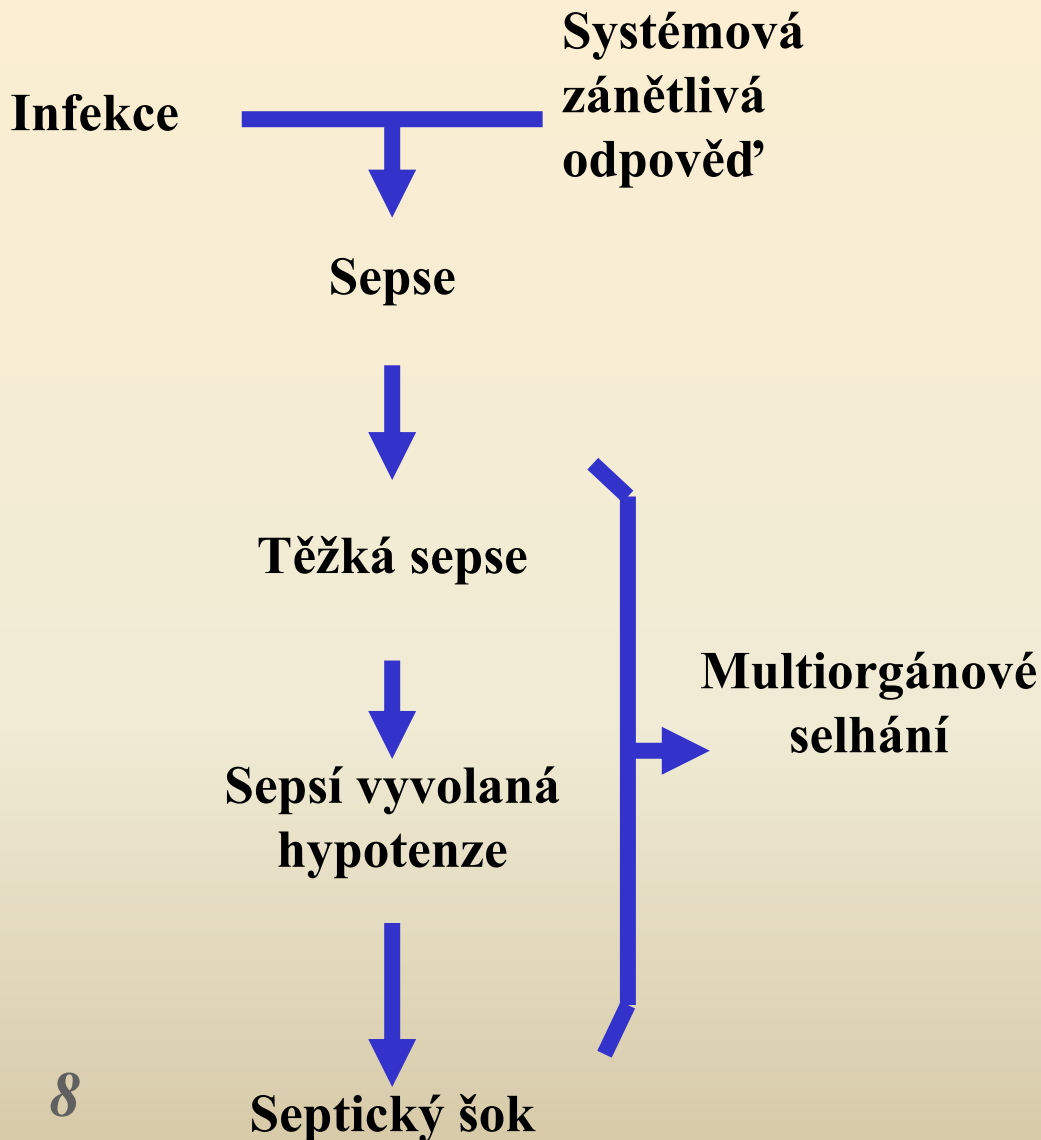
---



## Bakteriemie

Přítomnost bakterií v krvi potvrzená kultivací  
Může být transientní, nebo spojená se sepsí a orgánovým selháním

# Definice



## Sepsis

Potvrzená nebo klinická evidence infekce a evidence systémové odpovědi, manifestované jedním nebo více následujícími příznaky:

**Teplota** > 38 nebo < 36 °C

**Akce srdeční** > 90/min

**Počet dechů** > 20/min

nebo PaCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg  
(4,3 kPa)

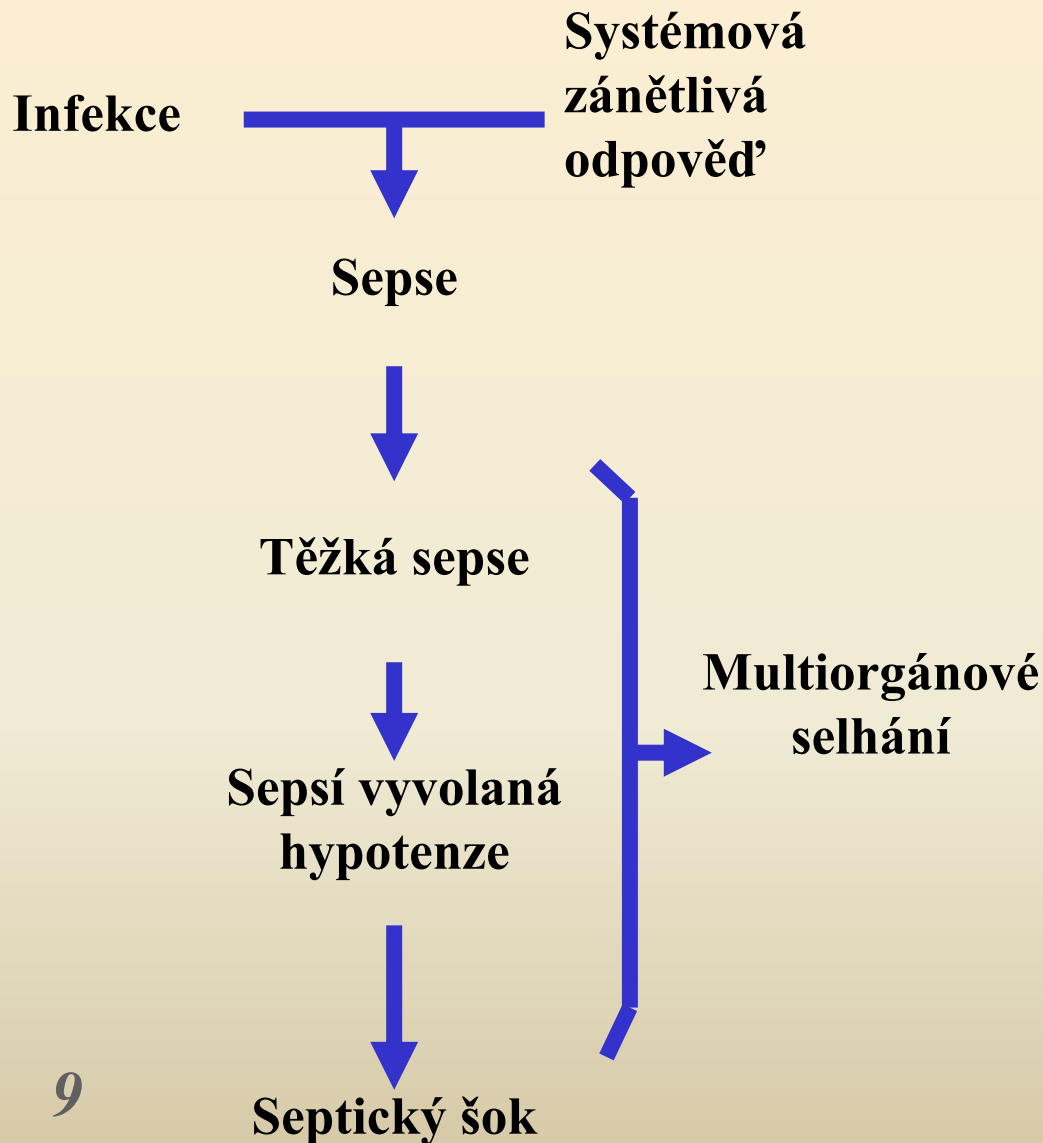
Leuko > 12 000/ml (12G/l)

nebo < 4 000/ml (4G/l)

nebo > 10% tyčí



# Definice



## Těžká sepsis

Sepsis spojená s orgánovou dysfunkcí s jedním nebo více následujícími příznaky:

**Hypotenze**

**Zmatenost**

**Oligurie**

**Hypoxie** (nevysvětlená primární respirační nemocí)

**Metabolická** (laktátová) **acidóza**

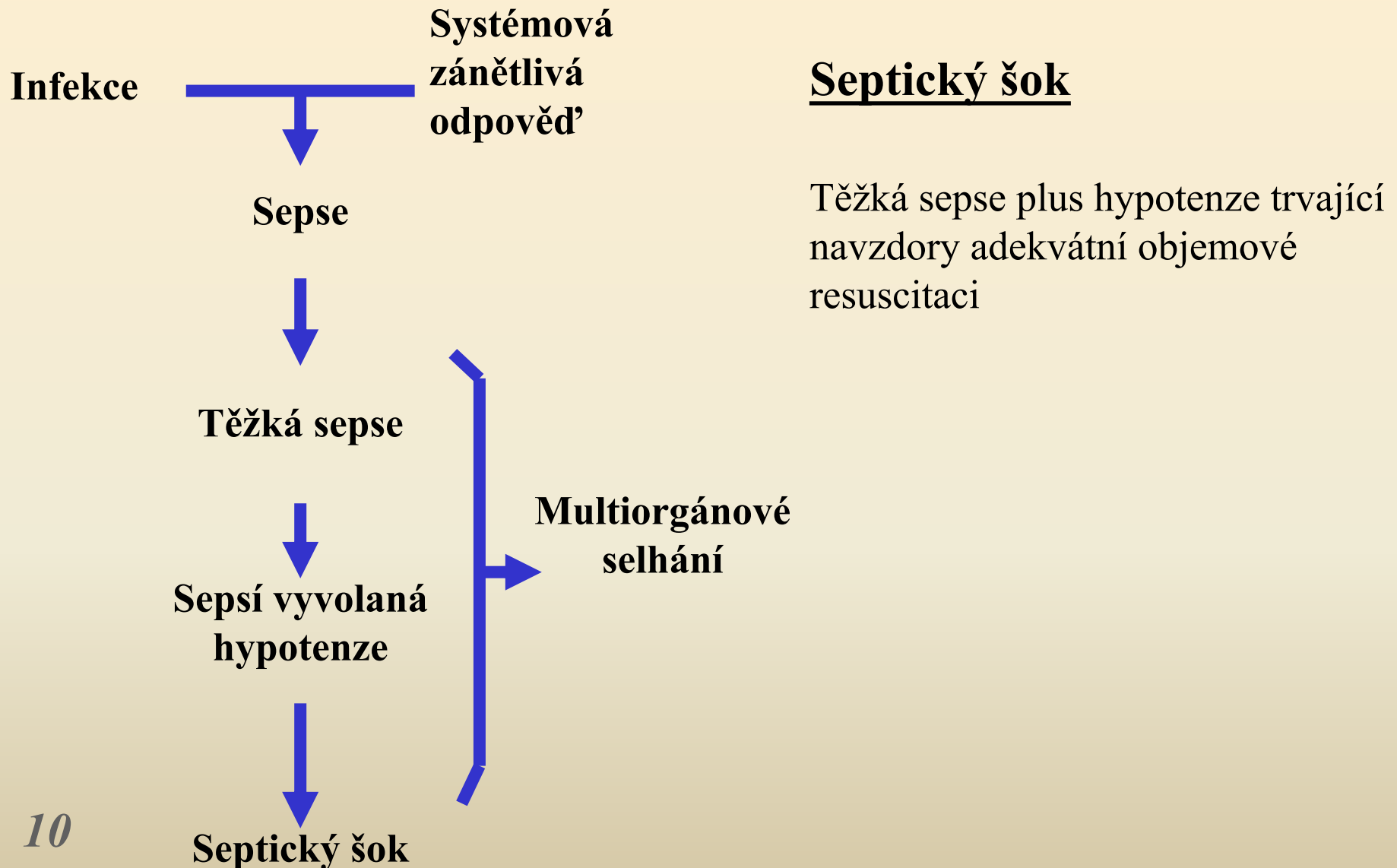
**DIC** - disseminovaná

intravaskulární koagulace

**Jaterní dysfunkce** (nevysvětlená jaterní nemocí)

# Definice

---



# Rizika vzniku sepse

---

## Genetický polymorfismus v genech regulujících:

Odpověď na cytokiny

Koagulaci

Manosu vázající proteiny

## Osobní faktory

Věk

Komorbidity

Imunosuprese

Vakcinace

Nutriční

Neporušené sliznice

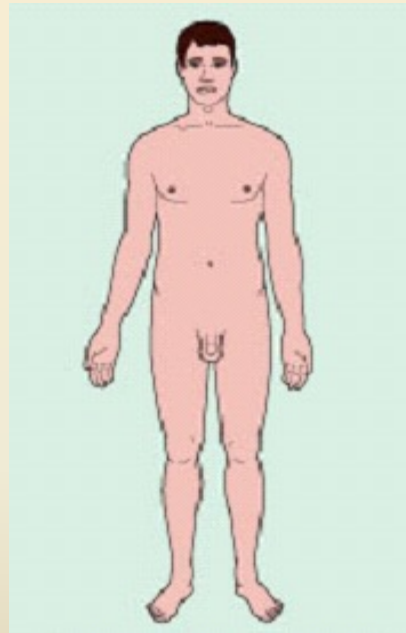
## Chirurgie

Rány

Čisté x nečisté procedury

Urgentní x elektivní výkon

Prostetický materiál



## Další výkony

Močový katetr

I.v. kanyla

Toileta ran

## Komunitní faktory

Cestování

Epidemie

Kontakty

Specifická expozice

## Nosokomiální faktory

Trvání hospitalizace

Typ oddělení (JIP?)

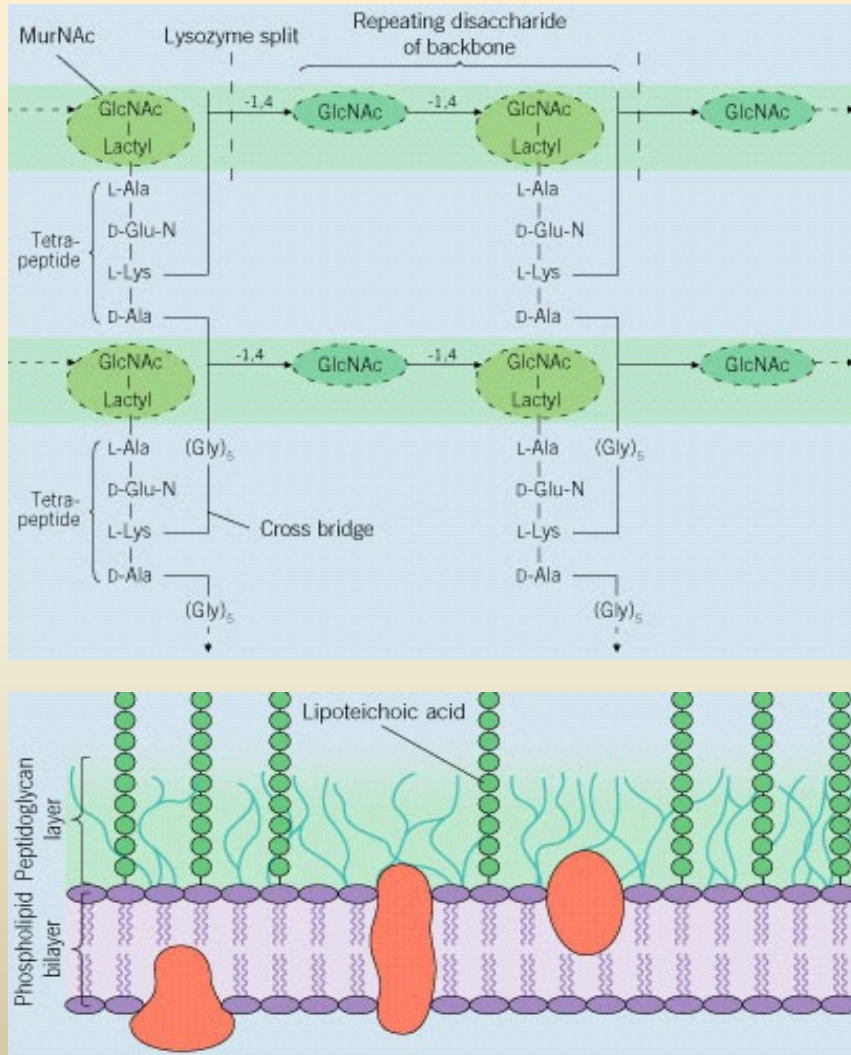
Lokální rezistence bakterií

Epidemie

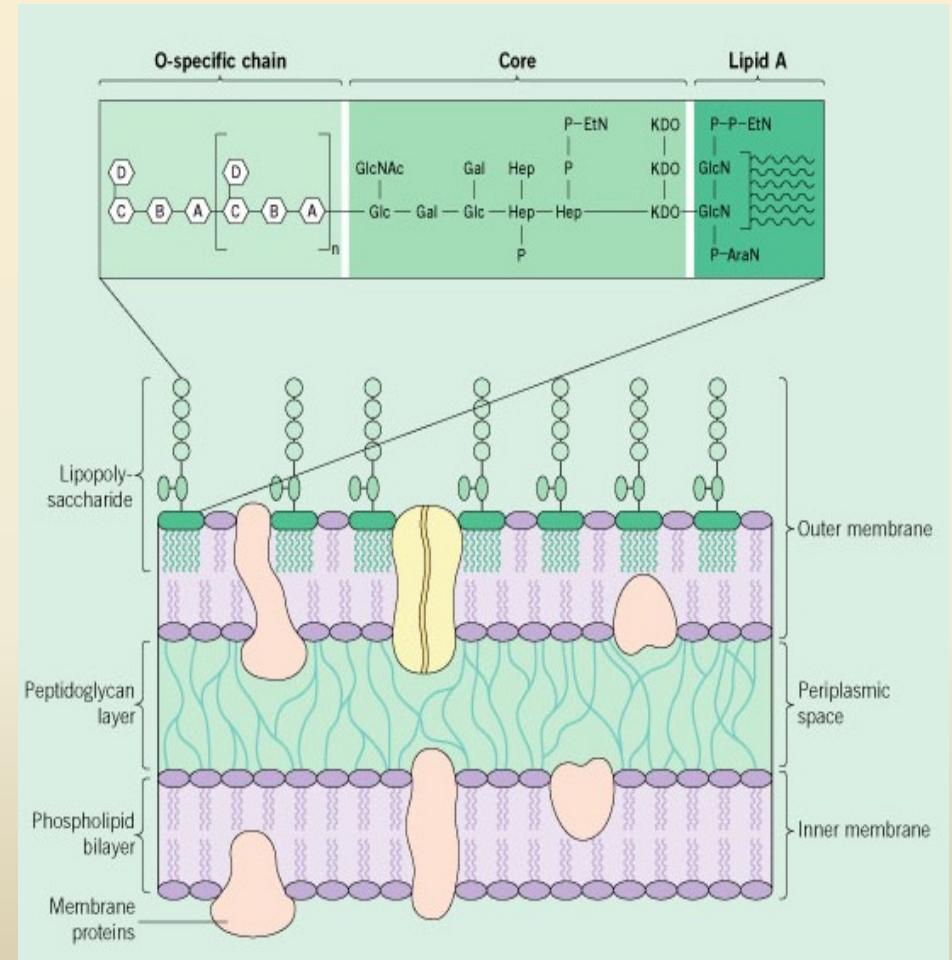
Podle: Cohen & Powderly,  
Infectious Diseases, Mosby

# Povrchní struktury bakterie

G+

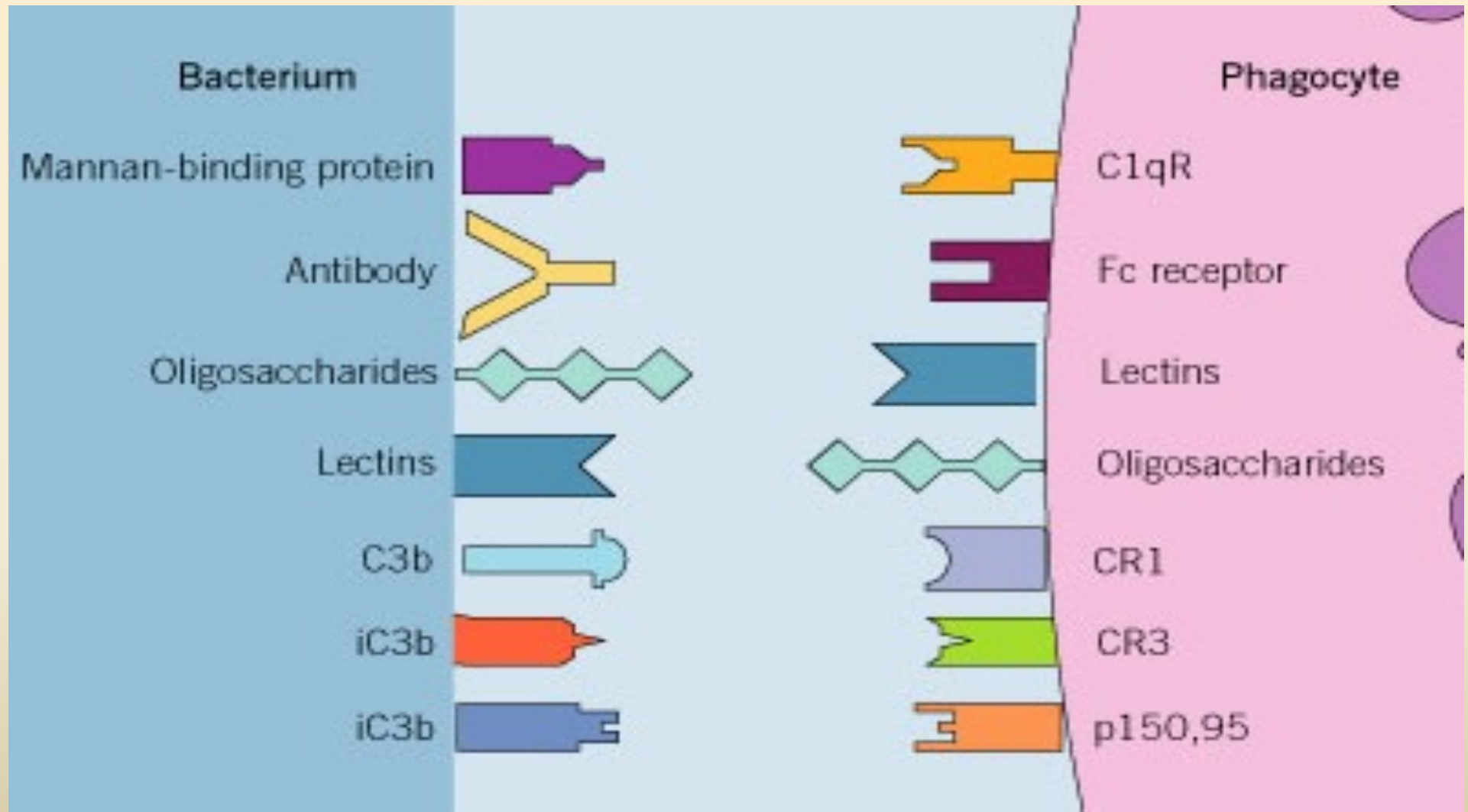


G-

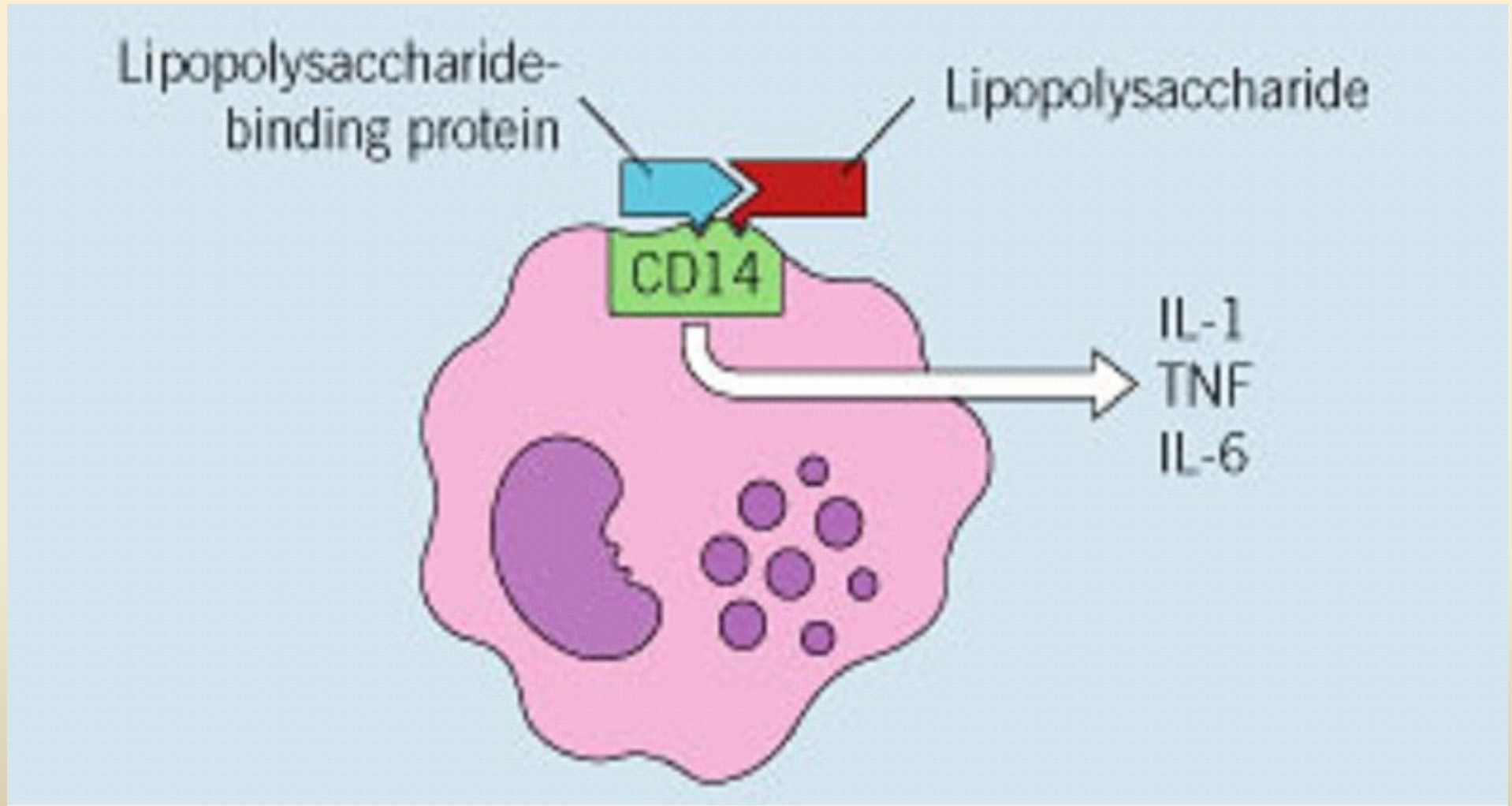


Cohen & Powderly: Infectious Diseases, Mosby

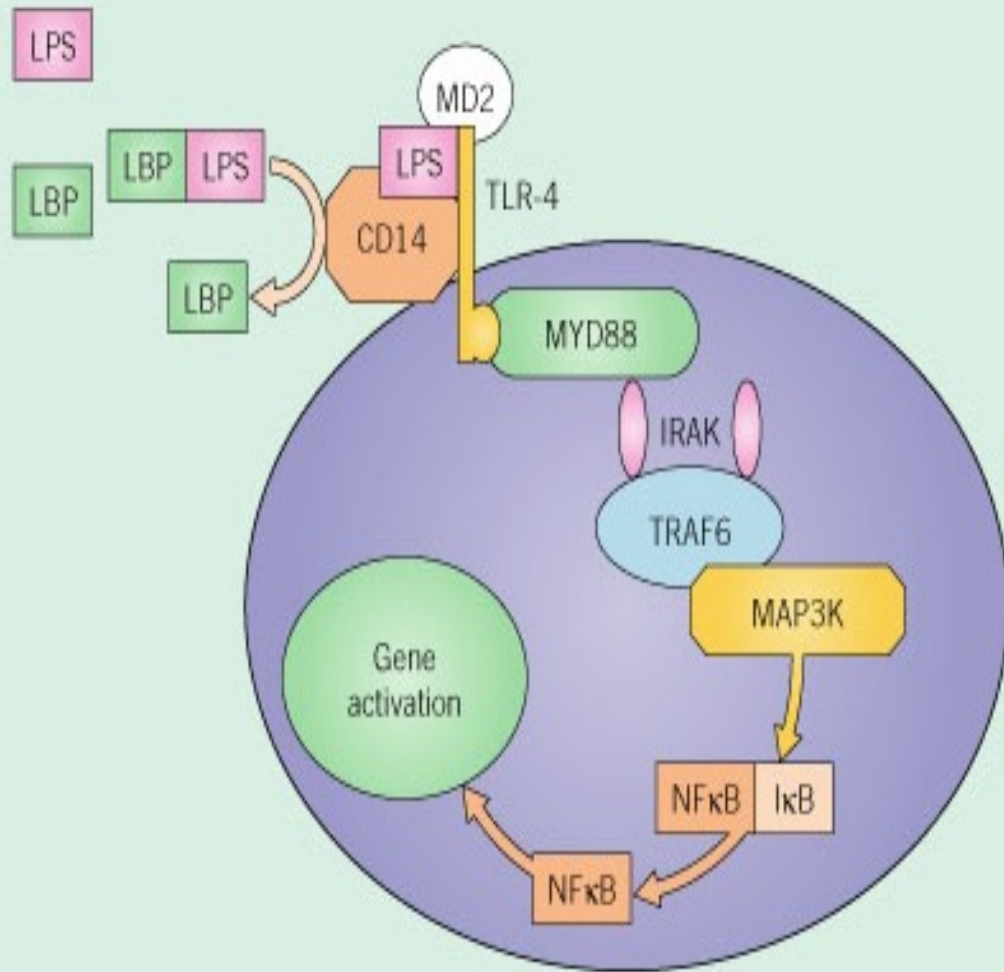
# Interakce bakterie a fagocytu



# Aktivace makrofágu lipopolysacharidem



# CD14 a toll receptorová cesta buněčné aktivace



**Děje na povrchu zánětlivé b.**

**LPS** - lipopolysacharid

**LBP** - lipopolysacharid vázající protein

**CD14** receptor

**TLR4** - toll-like receptor 4

LPS se váže na LBP. Tento komplex se váže na povrchu neutrofilu či makrofágu na receptor CD14. Ten ztrácí intracelulární doménu a působí jako koreceptor prezentující LPS receptoru TL4

To vede k aktivaci intracelulárního signálního systému a aktivaci genu

Cohen & Powderly: Infectious Diseases, Mosby

# Bakteriální komponenty účastníci se rozvoje sepse

	Zdroj	Příklady
Strukturální složky <b>buněčné stěny</b>	Buněčná stěna G- bakterií Buněčná stěna všech bakterií Buněčná stěna G+ bakterií	Endotoxin (LPS, lipid A) Peptidoglykan Lipoteichoová kyselina
<b>Exotoxiny</b> (pore forming exotoxins)	Staphylococcus aureus Streptococcus pyogenes Escherichia coli Aeromonas sp.	$\alpha$ -hemolysin Streptolysin O E. coli - hemolysin Aerolysin
<b>Superantigeny</b>	Staphylococcus aureus  Streptococcus pyogenes	Toxic shock sy. toxin 1 Enterotoxiny A-F SPEA,SPEC,SMEZ
<b>Enzymy</b>	Streptococcus pyogenes  Clostridium difficile	Interleukin -1b konvertáza Proteázy Fosfolipáza C
		LPS - lipopolysacharid



# Odpověď na infekci

---

**Lokální úroveň: rozpoznání a přivolání pomoci  
ke zničení mikroorganismů**

přirozená imunita

stereotypní mechanismy

chemotaxe, cytokiny

migrace polymorfonukleárů

likvidace mikroorganismu

**Calor**

*(teplé)*

**Z**

**Á**

**Rubor**

*(rudé)*

**N**

**Dolor**

*(bolí)*

**Ě**

**T**

**Systémová úroveň: je nadřazena lokální**

**má inhibiční charakter**

# Lokální úroveň odpovědi na infekci

---

## Přirozená imunita

makrofág  
chemotaxe  
prozánětlivé cytokiny: *rozpoznání nebezpečí*  
TNF  $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , IL6, *hlášení nebezpečí*  
i NO syntetáza, tkáňový faktor *přivolání pomoci*

Iniciální vazodilatace a aktivace fibrinolýzy *uvolnění cesty*

Aktivace endotelu a polymorfonukleárních leukocytů  
rolování, adheze na endotelii, migrace

*přísun sil a prostředků*

Následná prekapilární vazokonstrikce a aktivace koagulace *ohraničení ohniska*

# Lokální úroveň odpovědi na infekci

---

**Kontrola odpovědi:** *jednou to přece musí skončit!*

protizánětlivé cytokiny IL 10

receptoroví antagonisté IL 1ra

regulační molekuly (heat shock proteiny)

Th0 lymfocyty( naivní) Th shift

Th1 IFN  $\gamma$  (prozánětlivý)

Th2 IL10 (protizánětlivý)

Apoptóza lymfocytů a PMN

*a je z toho hnis*

Adaptace buněk ve tkáni „hibernace“

změna na mitochondrii, snížení spotřeby ATP?

# Systemová úroveň odpovědi na infekci

---

**Nadřazena lokální**

**Inhibiční charakter**

*kompartmentalizace zánětu*

**Spuštění:**

bolest, n. vagus

tissue corticotropin releasing f. (INF,il1,IL6)

**Aktivace neurokrinního systému**

zvýšení tonu sympatiku

aktivace osy hypotalamus –hypofýza-nadledviny

vzestup teploty

**Útlum monocytomakrofágového systému**

přímo, Th2 shift a IL 10

# Narušená regulace

---

**Nadměrná tvorba prozánětlivých cytokinů**

**Únik prozánětlivých cytokinů do systémové cirkulace**

Povšechná vasodilatace, poté vasokonstrikce,  
mikrotrombotizace s aktivací fibrinolýzy

negativní dopad na systémové úrovni

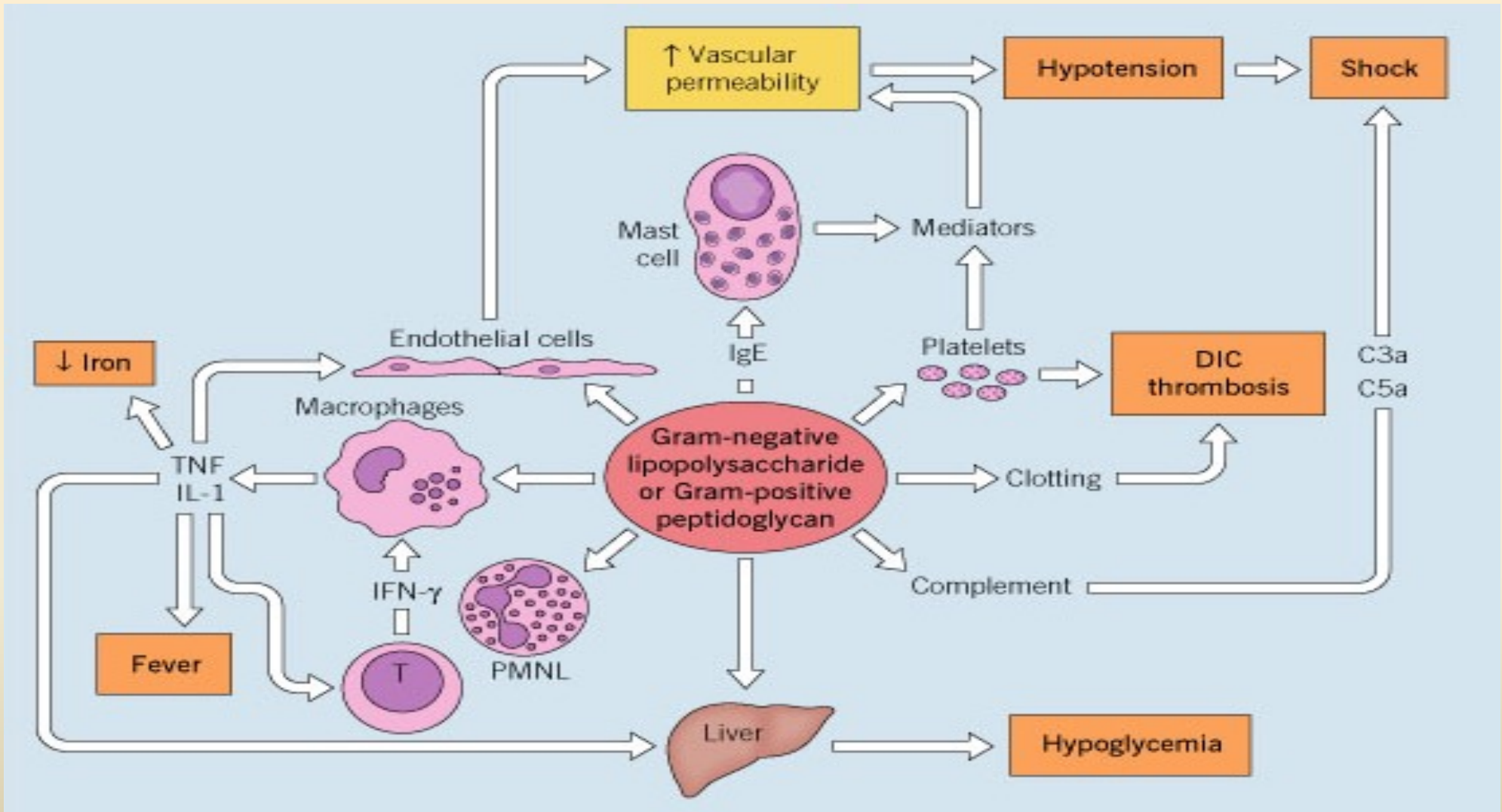
tkáňová hypoxie

změny makrocirkulace (pokles perfuzního tlaku)

změny mikrocirkulace (zkraty, reologické vl  
mikrotrombotizace, otok endotelu

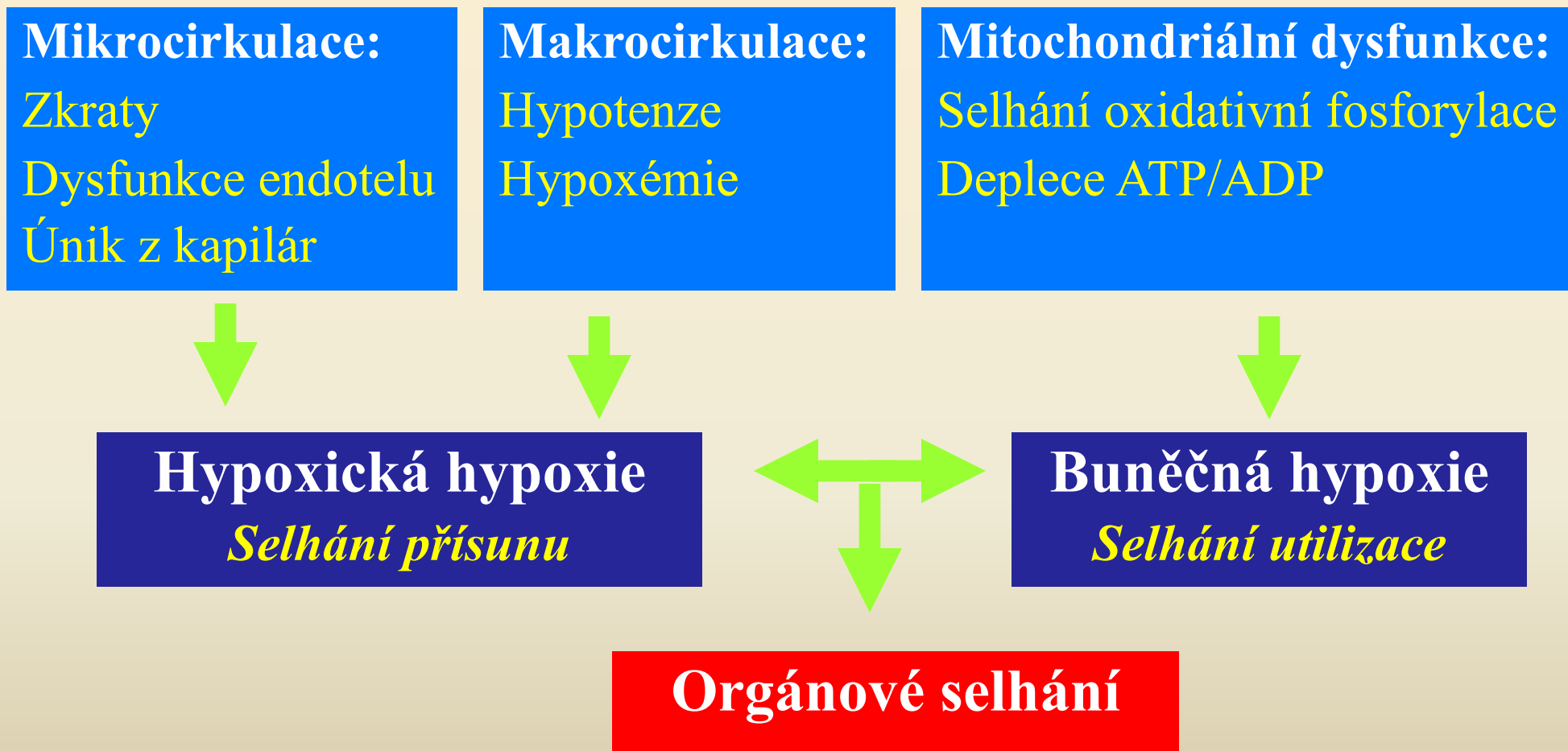
Mitochondrial distress syndrome s orgánovou hibernací

# Sepsis



# Orgánové selhání u těžké sepse

---



# Klinické a laboratorní příznaky při sepsi

Klinické projevy	Laboratorní projevy
horečka	↑ až ↑↑↑leukocyty, posun doleva, méně často leukopenie
třesavka	↓ trombocyty
myalgie	↑ proteiny akutní fáze zánětu
tachykardie	↑ laktát
tachypnoe	diseminovaná intravaskulární koagulopatie
klidová dušnost	↑ bilirubinu, transamináz
hypotenze	↑ urea, kreatinin
oligurie	proteinurie
hypoxemie	↓ albumin
alterace vědomí	↓ Na
splenomegalie	↑ glykemie
krvácivé projevy	pozitivní hemokultury



# Hemodynamické parametry při sepsi

Parametr	Normální rozmezí	Změny při těžké sepsi
Akce srdeční HR ( <i>heart rate</i> )	72-88/min	Sinusová tachykardie
Střední arteriální tlak MAP ( <i>mean arterial pressure</i> )	70-105 mm Hg	Hypotenze pod 60 mm Hg
Srdeční výdej CO ( <i>cardiac output</i> )	4-8 l/min	Zvýšený, ale nekompensuje snížený periferní odpor
Periferní odpor SVR ( <i>systemic vascular resistance</i> )	800-1500 dyn/s/cm <sup>2</sup>	Snížený (pokud nejsou vasopresory)
Kyslík - dodávka DO <sub>2</sub> ( <i>O<sub>2</sub> delivery</i> )	520 – 720 ml/min/m <sup>2</sup>	snížená
Kyslík - spotřeba VO <sub>2</sub> ( <i>O<sub>2</sub> consumption</i> )	100 - 180 ml/min/m <sup>2</sup>	Typicky zvýšená
$CO = SV \times HR$ $SVR = (MAP - CVP) / CO \times 79,92$ $DO_2 = CI \times SaO_2 \times 10$ $VO_2 = CI \times (SaO_2 - SvO_2) \times 10$		

# Empirická terapie sepse

Empirická /presumptivní terapie - vychází z očekávání/odhadu, z jaké oblasti sepse vznikla, jaká agens tam bývají přítomna a jakou mívají citlivost.

Očekávaná citlivost je závislá na místě infekce (komunitní? nosokomiální?) a známé lokální antibiotické citlivosti kmenů

Zdrojová oblast infekce	Antibiotikum
Pneumonie komunitní nosokomiální	cefotaxim + klindamycin cefotaxim /ceftazidim ev nebo ureidopnc+ aminogylosid
Močový trakt komunitní nosokomiální	amoxycilin + clavulanová kys. nebo cefotaxim ceftazidim nebo ureidopnc+ aminogylosid
Kůže a měkké tkáně komunitní nosokomiální	penicilin G + oxacilin cefotaxim + oxacilin nebo cefotaxim + vancomycin
Intraabdominální	cefotaxim + metronidazol nebo meropenem nebo ureidopenicilin + aminoglykosid
Biliární trakt	ureidopenicilin + aminoglykosid
Neutropenický pacient	ceftazidim nebo meropenem nebo ureidopenicilin + aminoglykosid

# Možnosti ovlivnění sepsy

---

## Včasný zásah proti původci

mikroorganismu - chemoterapie

lokální řešení zánětu - chirurgické řešení ložiska – hnis!

## Ovlivnění mediátorů sepsy

prozánětlivých cytokinů (anti TNF) *zklamání!*

koagulačních mechanismů (AT III)

*Ach ty lucerny do dále ujíždějícího vláčku!*

## Ovlivnění důsledků sepsy:

řešení DIC (diseminované intravaskulární koagulace)

řešení respiračního selhání (ARDS)

řešení selhání dalších orgánových systémů