

Sepse a MODS

MUDr. MSc. Michal Šitina, PhD.

Ústav patologické fyziologie, MUNI
Anesteziologicko-resuscitační klinika, FNUSA
Oddělení biostatistiky, ICRC-FNUSA

Obsah semináře

1. Sepsis a MODS
2. Meningokoková sepsis
3. Sepsis podobné stavy (SIRS)

Paradoxy sepse

- onemocnění vážné a velice časté, potká lékaře většiny oborů, ale na LF se o něm příliš nemluví
- příčina cca 25 % úmrtí, jde o bakteriální infekci, přitom máme ATB

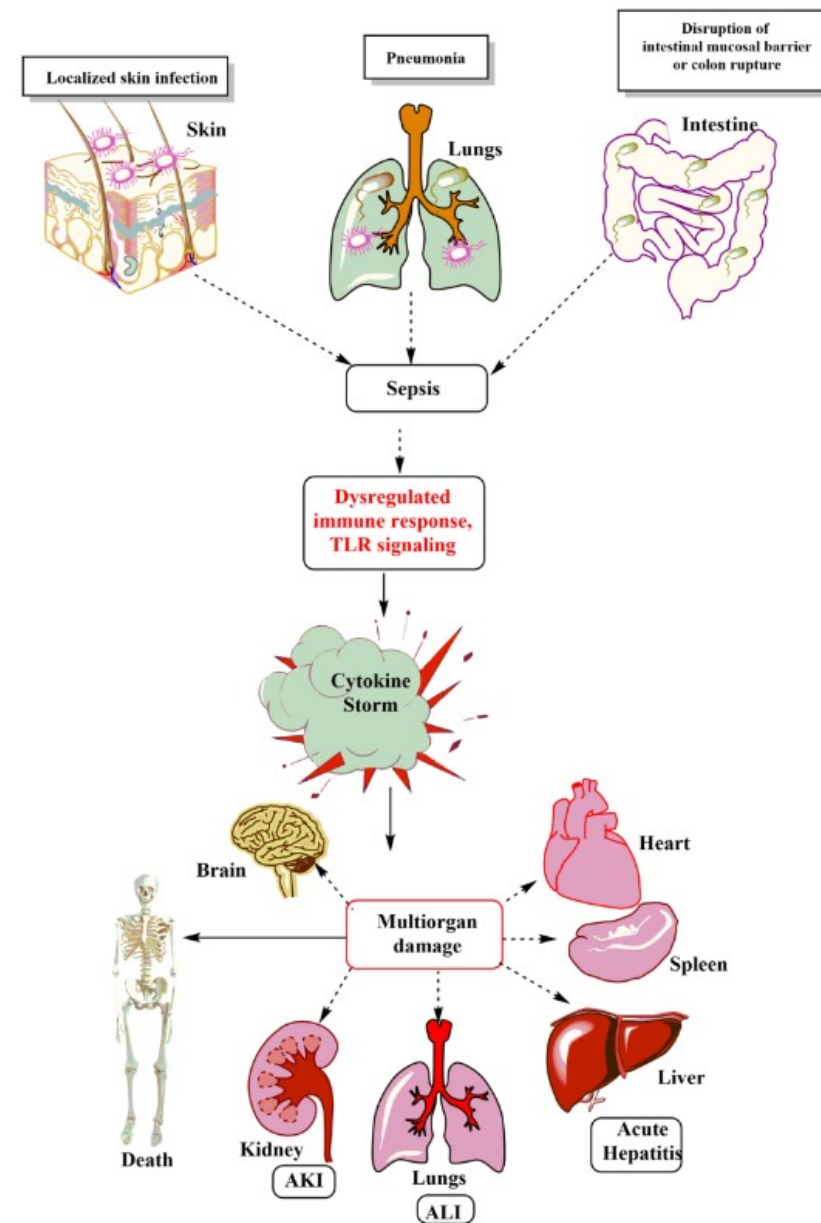
Sepse „intuitivně“

Lokální reakce

- zarudnutí
- otok
- dysfunkce
- horečka

Systémová reakce (SIRS)

- vazoplegie, šok
- anasarka, hypovolémie
- MODS
- cytokinová bouře



Bone (1992)

- **SIRS**
 - $T > 38\text{ C}$ nebo $< 36\text{ C}$
 - $HR > 90/\text{min}$
 - $DF > 20/\text{min}$ nebo $p\text{CO}_2 < 4.3$
 - $\text{Leu} > 12\text{ tis}/\text{ul}$ nebo $< 4/\text{ul}$
- **Seps** = infekce + SIRS
- **Těžká seps** = seps s orgánovou dysfunkcí
- **Septický šok** = těžká seps vyžadující katecholaminy

Konsenzuální konference (2016)

- **Seps** = život ohrožující nová orgánová dysfunkce při infekce
- **Septický šok** = seps vyžadující katecholaminy + zvýšený laktát

Jak vypadá septický pacient?

- muž 71 let, anamn. hypertenze a nefrolithiáza
 - 3 dny progredující slabost a bolesti zad, spavý, zmatený
 - TK 90/50 (chronicky 150/90), SR 125/min, klinické známky dehydratace, T 38.4, lehká dušnost, pozitivní tapotement vlevo
 - laboratoř
 - urea 25 (norma do 8), krea 264 (norma do 100), K 5.2
 - pH 7.22, BE -13, pCO₂ 3.5 (norma od 4.6), SaO₂ 94%
 - laktát 4.5 (norma do 2)
 - leu 19, CRP 240 (norma do 5), leu v moči 4+
 - UZ břicha - dilatovaná renální pánvička vlevo
- Dg.: **Sepse** při **obstrukční pyelonefritidě**
- krystaloidy 1000 ml, přesto další pokles TK na 70/40, nasazen NA, laktát 5, dále postupně 2 l tekutin
 - zhoršení dušnosti, SaO₂ 90%, se 4 l O₂ 96 %
 - empiricky nasazen cefotaxim, kontaktován urolog
 - zavedena nefrostomie s drenáží levé ledviny, odtéká hnisavá moč
 - oligurie 30 ml/hod, další tekutiny
 - další den urea 30, krea 230, laktát 2.1, obnova diurézy, vysazení NA, leu 12, CRP 234
 - postupně stabilizace, z moči vykultivována E. coli citlivá na podávaný cefotaxim
 - v 2. době ureterocystoskopie s odstraněním konkrementu
- Dg.: **Septický šok** se **selháním oběhu, ledvin a CNS**

Sepse versus infekce

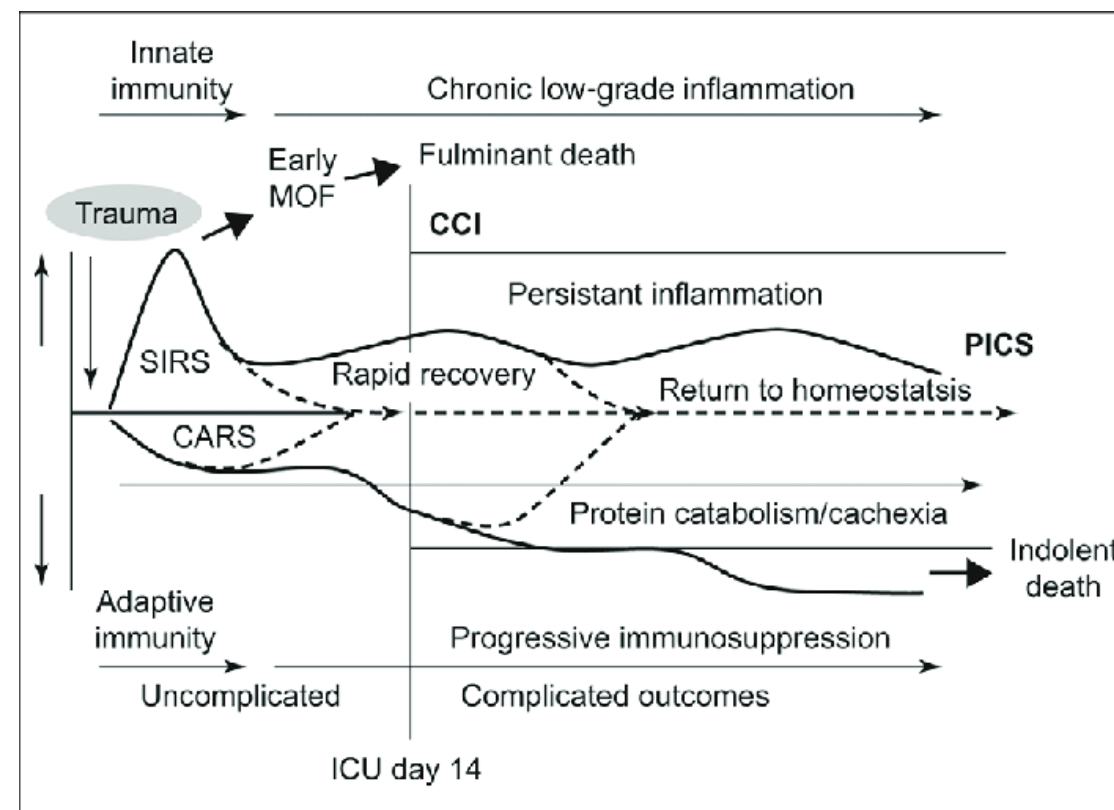
- není jednoznačný vztah mezi „velikostí infekce“ a sepsí
 - fokální dentální infekce se sepsí
 - těžká cholecystitida bez sepse
- stačí běžné bakterie, netřeba „superbakterií“
- různé bakterie i místa infekce působí podobnou sepsi
- genetický podklad tendence reagovat sepsí
- etiologie
 - **bakteriální infekce**
 - **kandida**, aspergilóza, ostatní mykózy většinou bez sepse
 - méně často i viry, miliární tbc

Sepse versus MODS

- sepsie je nemoc
- MODS = **syndrom**
multiorgánové dysfunkce
- součástí obrazu sepse, ale i jiných stavů je MODS
 - polytrauma
 - kardiogenní šok při infarktu
 - ...

Imunitní systém při sepsi

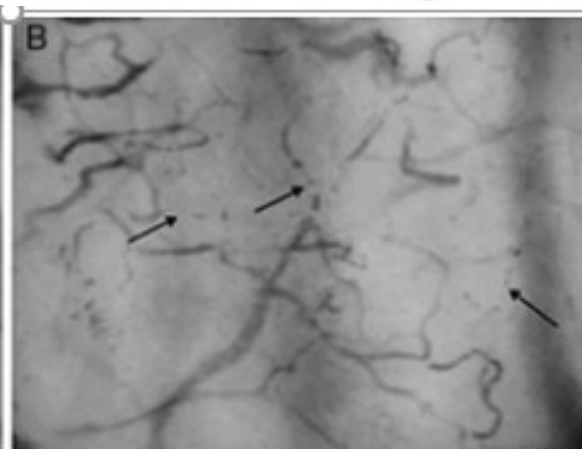
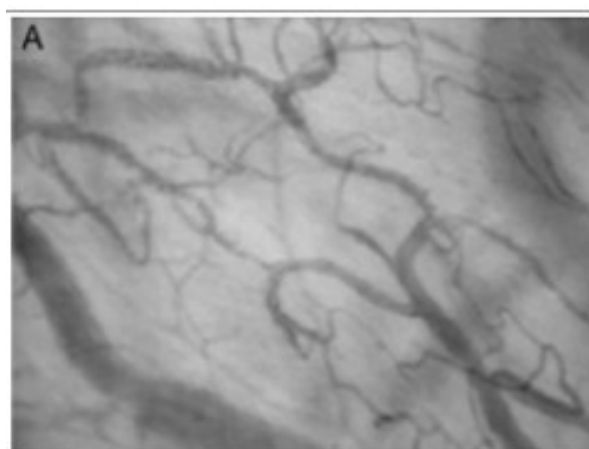
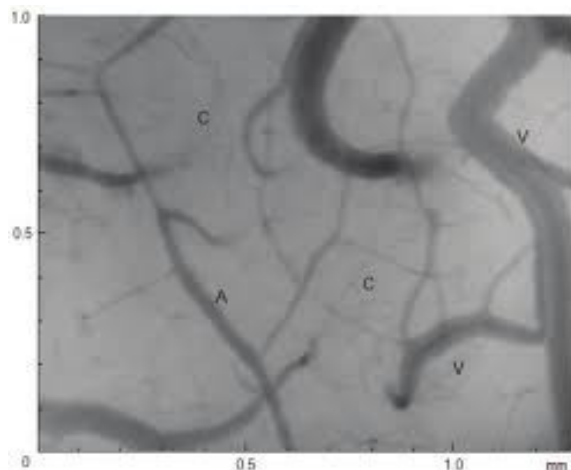
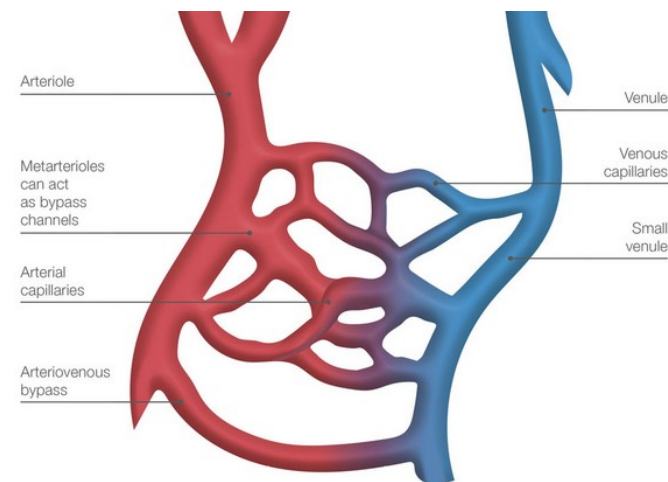
- onemocnění vysoce komplexní a multisystémové, není 1 elegantní vysvětlení
- přemrštěná imunitní odpověď na běžné infekční agens??
 - kortikoidy
 - imunosupresiva
 - anti-cytokinové protilátky (např. antiTNF- α)
 - vysokoobjemová dialýza eliminující cytokiny
 - aktivovaný protein C
 - AT-III



- nízká periferní rezistence (produkce NO - iNOS) - vazoplegie
- propustný endotel (porušený glykokalyx) – albumin v intersticiu, chybí onkotický gradient
 - ztráty tekutin do intersticia – hypovolémie
 - otoky, anasarka
 - !!! otoky nevylučují hypovolémii
- změněný srdeční výdej
 - snížený
 - hypovolémie
 - septická kardiomyopatie – postihuje levou i pravou komoru
 - zvýšený
 - hyperdynamický šok – CO např. 9 l/min, přesto zvýšený laktát
 - problém v mikrocirkulaci??

Mikrocirkulace v sepsi

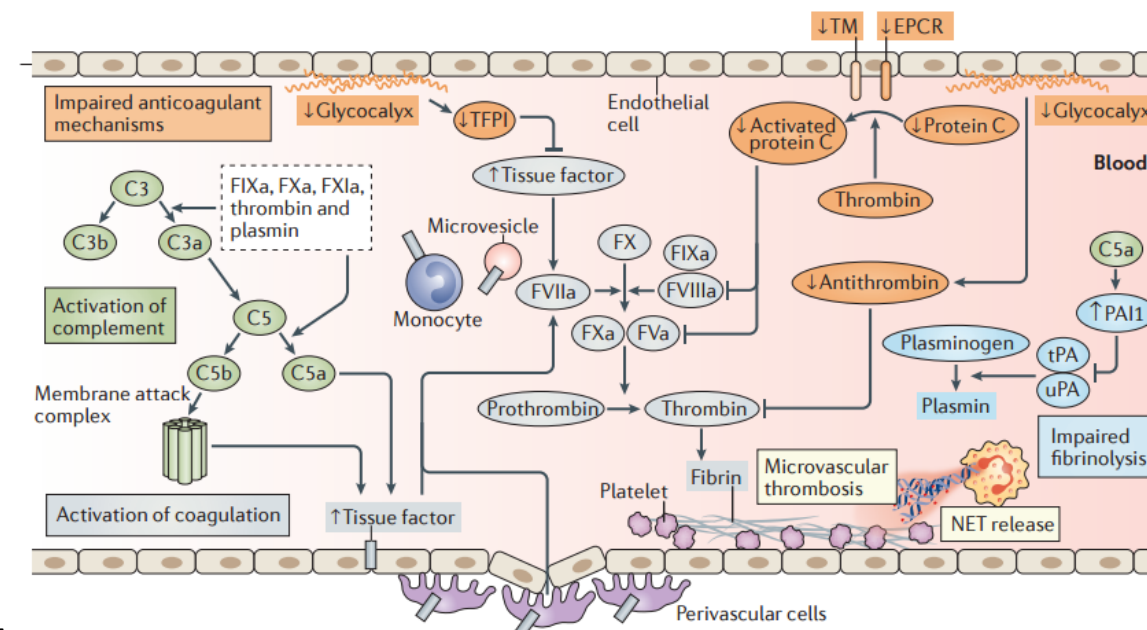
- zvýšený laktát vs. zvýšený srdeční výdej + vysoká centrální žilní saturace
- problém v mikrocirkulaci
 - mikrotromby – aktivovaná koagulace, DIC
 - funkční zkraty
 - otok intersticia s poruchou difuze
 - mitochondriální dysfunkce



Vztah dodávka-spotřeba kyslíku v sepsi

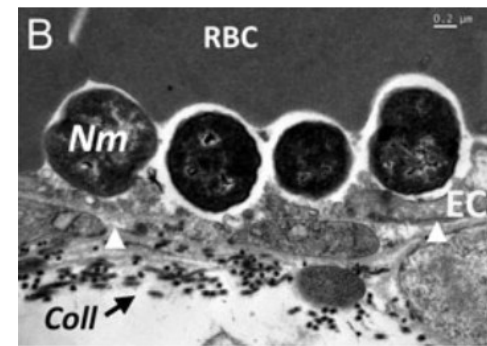
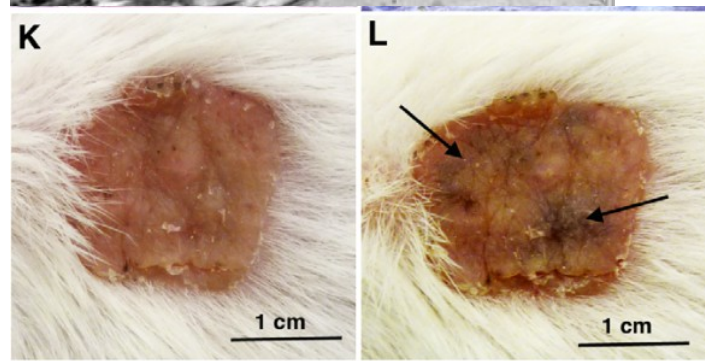
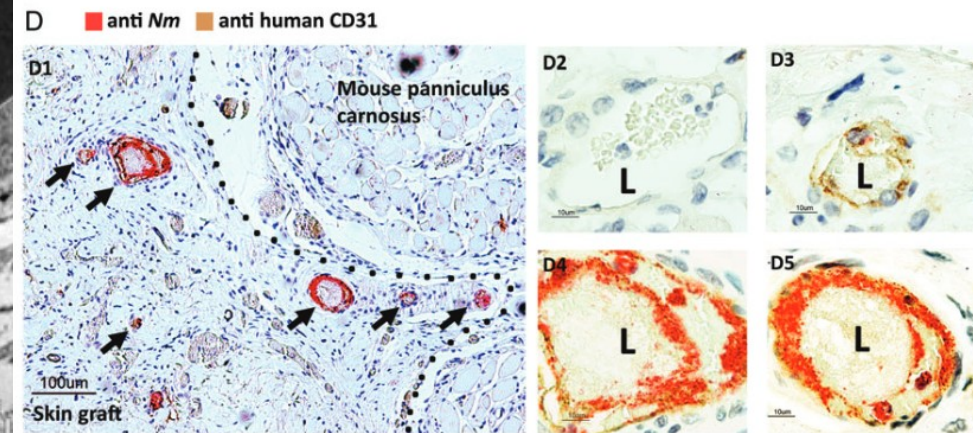
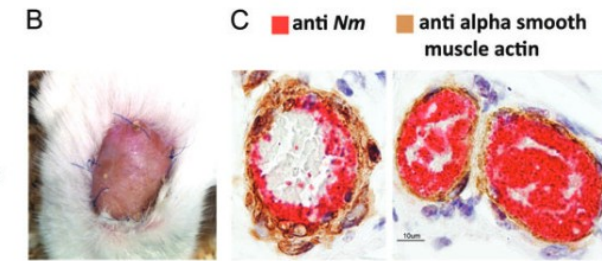
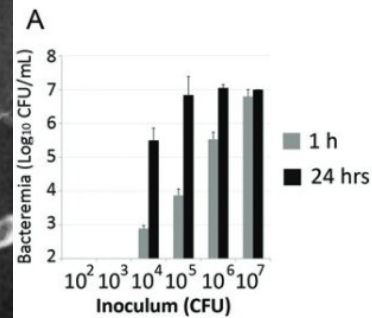
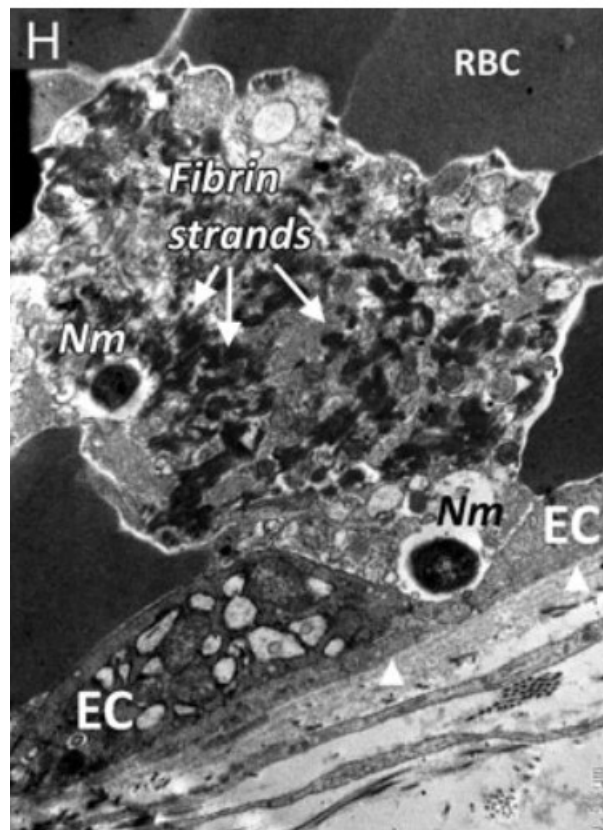
Koagulopatie v sepsi

- úzké propojení mechanismů zánětu a koagulace
- low grade DIC
 - převaha trombotizace
 - mikrotromby
 - trombocytopenie (vs. heparinem indukovaná trombocytopenie)
- masivní DIC s vyčerpáním faktorů a krvácivými projevy vzácně
- specifikum je meningokoková sepsis
 - Purpura fulminans



Meningokoková sepe a purpura fulminans

- G- diplokok
- daleko nejčastěji asociováno s PF
- často i bez přítomnosti DIC
- mnoho faktorů
 - deficit AT3 a proteinu C
 - meningokokový endotoxin je protrombotičtější než u ostatních bakterií
 - Shwartzmanova reakce
 - adheze meningokoků na lidský endotel



Ledviny v sepsi

- výrazná mortalitní **asociace i kauzalita** AKI (acute kidney injury)
- oligurie je jeden z prvních příznaků
- funkční, často se upraví, ale pomalu
- při zlepšení stavu/reparaci ne-oligurické selhání ledvin, tubulární funkce se upraví později
- **patogeneze**
 - nejde o ischemickou tubulární nekrózu - žádné nekrozy histologicky
 - téměř žádné změny časně post mortem
 - **alterace mikrocirkulace (glomerulus, peritubulární kapiláry)**
 - **metabolický „shutdown“ tubulárních buněk**
- Pozn. Iniciálně často hyperfiltrace – nutnost vysokého dávkování ATB

Respirační systém v sepsi

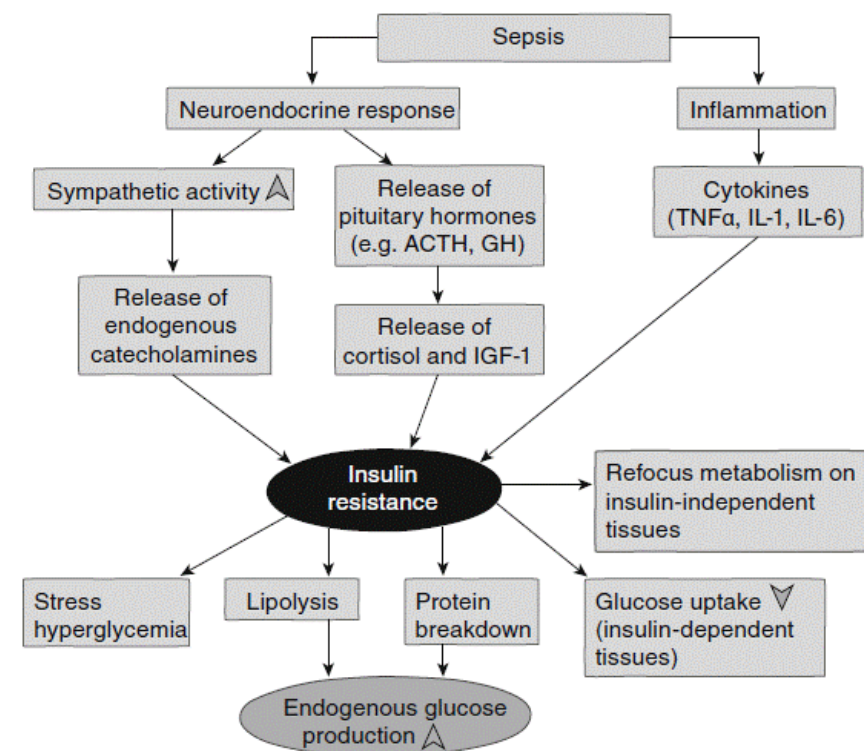
- ARDS
 - nekardiální plicní edém
 - difúzní postižení plic
 - i jiné příčiny než sepse (např. COVID-19)
 - šoková plíce po mimoplicním traumatu - tak se na ARDS přišlo
- často kombinované s primární pneumonií
 - komunitní bakterie – Pneumokok, Hemofil, Stafylokok, E.coli ...
- často sekundární pneumonie při imunodeficitu
 - nozokomiální bakterie – PSAE, KLPN, Acinetobakter, Enterobacter, Aspergillus, HSV reaktivace
- svalová slabost respiračních svalů neumožňující extubaci
 - tracheostomie
 - ohrožení reinfekcí



Metabolismus v sepsi

- Low T3 syndrom - konverze T4 na rT3, nízký T3, normální TSH
- katabolismu, těžká proteolýza
 - snaha zajistit AA a glukozu pro imunitní systém (cytokiny, adrenalinu, kortikoidy)
 - inzulinorezistence - hyperglykémie
- hypoalbuminémie – pozitivní protein akutní fáze – vysoký obrat, nízká hladina
- vysoká potřeba kortizolu, občas nutno dodávat pro relativní hypokortikalismus (cave chronický hypokortikalismus či kortikoidy chronicky...)

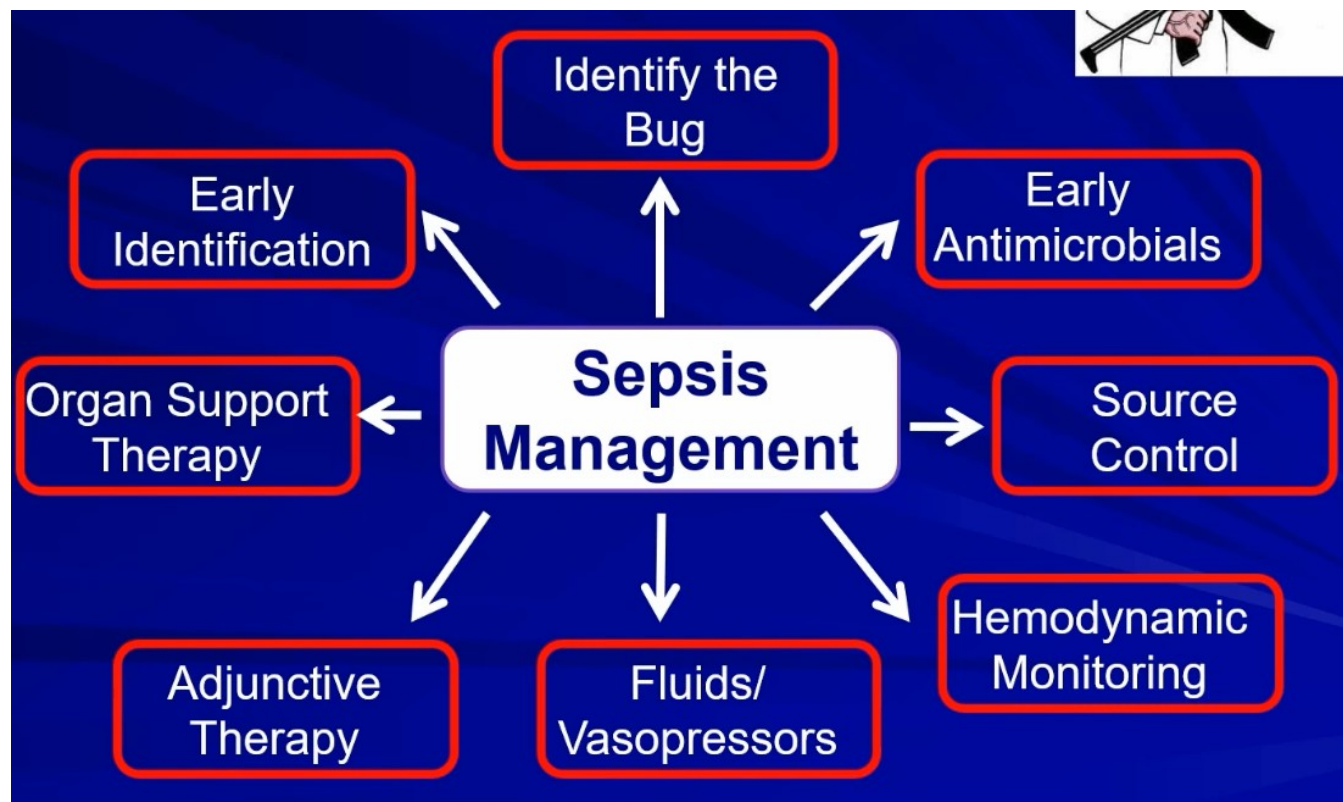
- Svaly
 - svalová slabost kriticky nemocných
 - sarkopenie (atrofie, proteolýza)
 - Polyneuromyopatie kriticky nemocných (CIP, CIM)



Ostatní systémy v sepsi

- GIT
 - porucha kontinuity mikroklků
 - translokace bakterií - second hit, motor MODS
 - enterální výživa pro výživu mikroklků („trofická výživa“)
 - selektivní dekontaminace neměla výraznější efekt
 - játra – cholestáza, vyšší transaminázy, většinou nevýznamné
- Mozek
 - septická encefalopatie
 - delirium až koma – více u starších nemocných
 - občas přijati jako porucha vědomí (CMP?, normální CT mozku)

- vyřešení zdroje – ATB, chirurgie, co nejdříve
- kultivace, hemokultury – cílená ATB
- oběhová optimalizace
 - tekutiny, NA, vazopresin, substituce kortikoidů
- symptomatická léčba ostatního
 - srdeční dysfunkce – dobutamin, levosimendan
 - UPV
 - dialýza
 - enterální/parenterální výživa
 - RHB
 - korekce metabolických abnormalit
 - léčba DIC – heparin, substituce fibrinogenu, AT3, substituce trombocyty



Sepsi podobné stavy – SIRS, SIRS šok

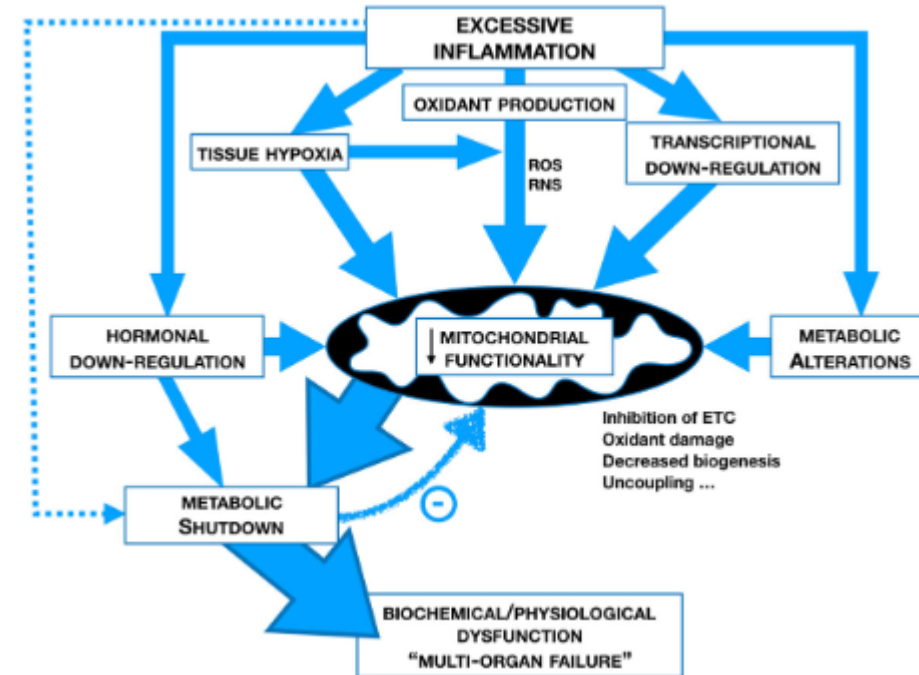
- neinfekční antigeny startují stejnou systémovou imunitní odpověď (SIRS) jako při sepsi
 - poškození tkání uvolňuje DAMPs (HMGB1, protein S100, ATP, DNA, RNA)
 - PAMPs i DAMPs se váží na stejné receptory imunitních buněk (např. Toll-like receptory)
- příčina je jiná, ale systémová odpověď včetně MODS stejná
- klinicky podobné příznaky, odlišení může být obtížné

Sepsi podobné stavy

- akutní pankreatitida
- stav po KPR
- polytrauma
- rozsáhlé popáleniny
- rozsáhlé operační výkony
- masívní transfúze (TRALI)
- ischemicko-reperfúzní poškození
- anafylaxe?
- jakýkoli jiný šok – SIRS je sekundární
 - masívní krvácení
 - kardiogenní šok
 - masívní plicní embolie
- rozsáhlá ischemie střeva
- endotoxinový šok
 - zhoršení po podání ATB
 - Jarisch-Herxheimerova reakce

MODS jako adaptace?

- MODS, přitom však
 - bez patologie při pitvě, časně post-mortem histologie jsou normální
 - většinou úplná úprava funkce
 - dobrá dostupnost kyslíku
- adaptace, metabolická vypnutí (shutdown), podobné hibernaci
 - hibernující myokard známý z kardiologie
 - ale hibernace prokázána i u septické KMP (exprese podobných genů jako u hibernujících zvířat)
 - low T3 syndrom
 - pokles počtu mitochondrií



Úskalí výzkumu sepse

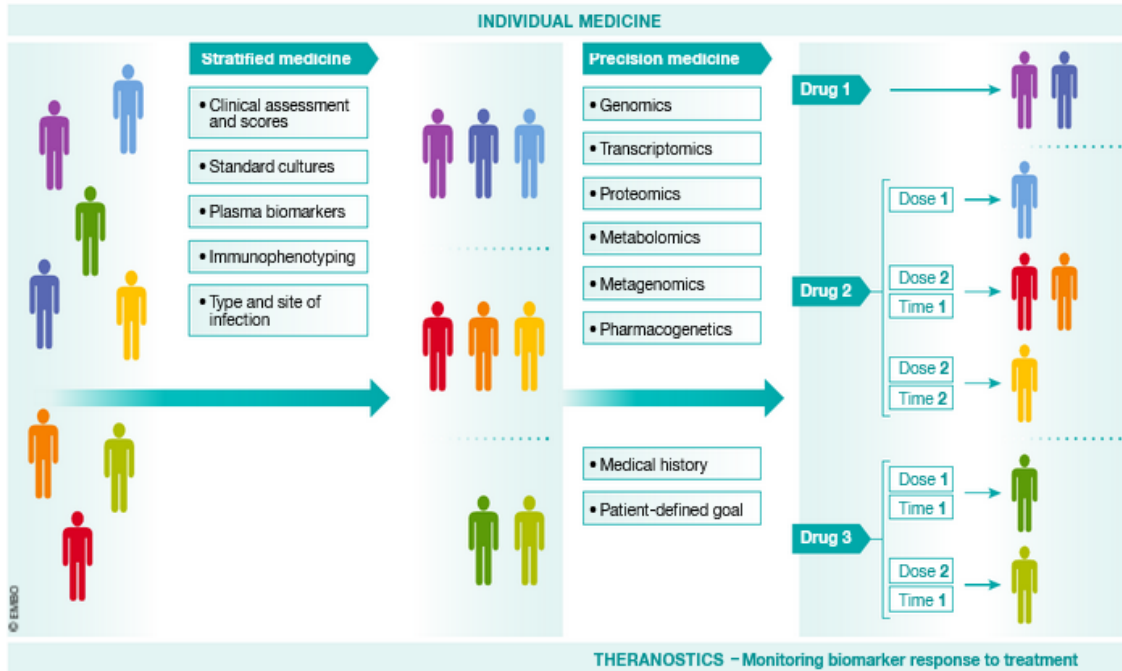
PubMed.gov Search

Advanced Create alert Create RSS Clipboard (1) User Guide

Save Email Send to Sorted by: Most recent Display options

MY NCBI FILTERS

189,288 results



Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads

Jean-Marc Cavillon^{1*}, Mervyn Singer² & Tomasz Skirecki³

February 2020 | Accepted 17 February 2020 | Published online 16 March 2020

EMBO Mol Med (2020) 12: e10128

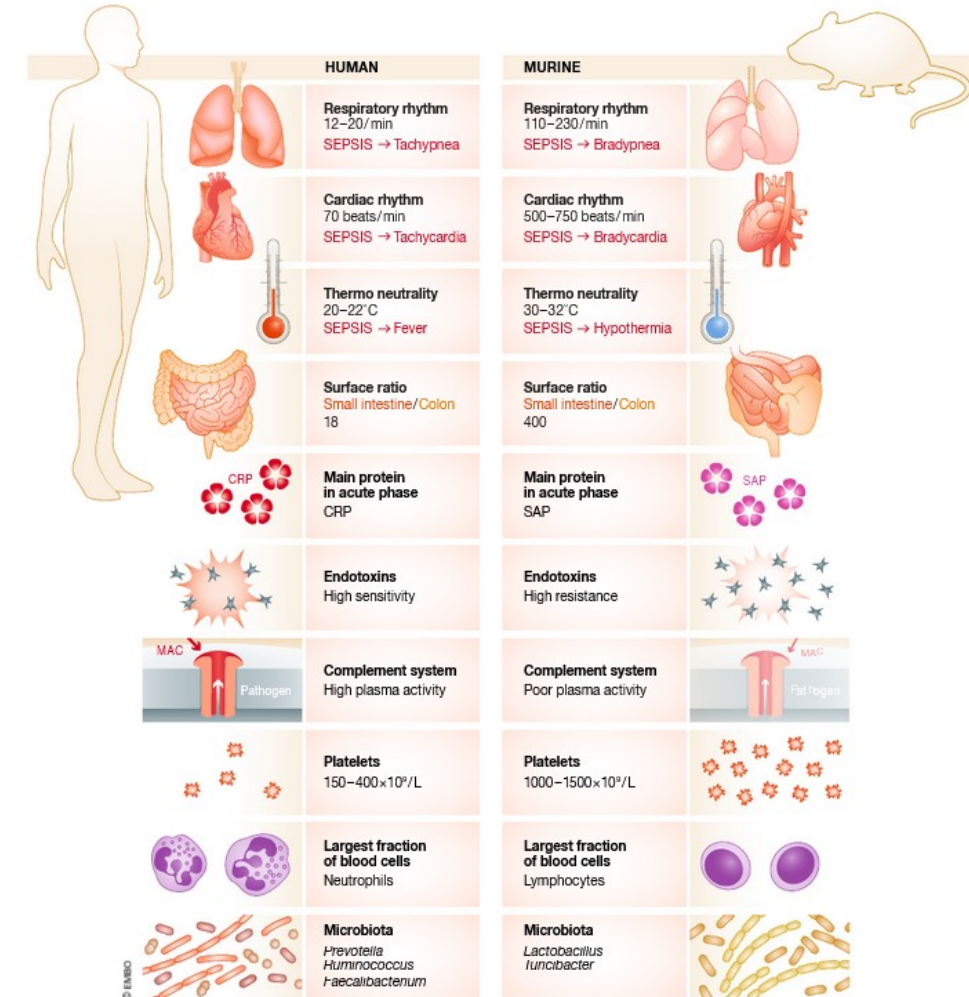
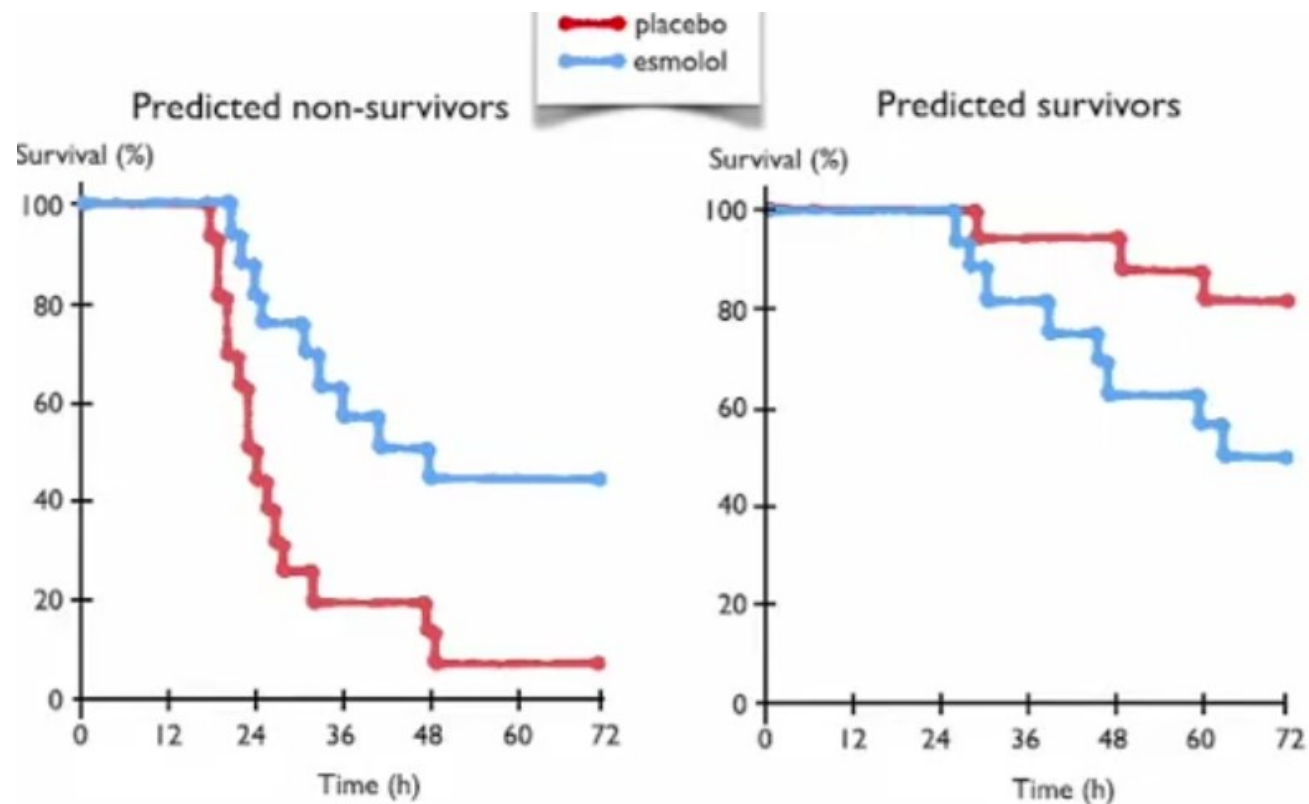
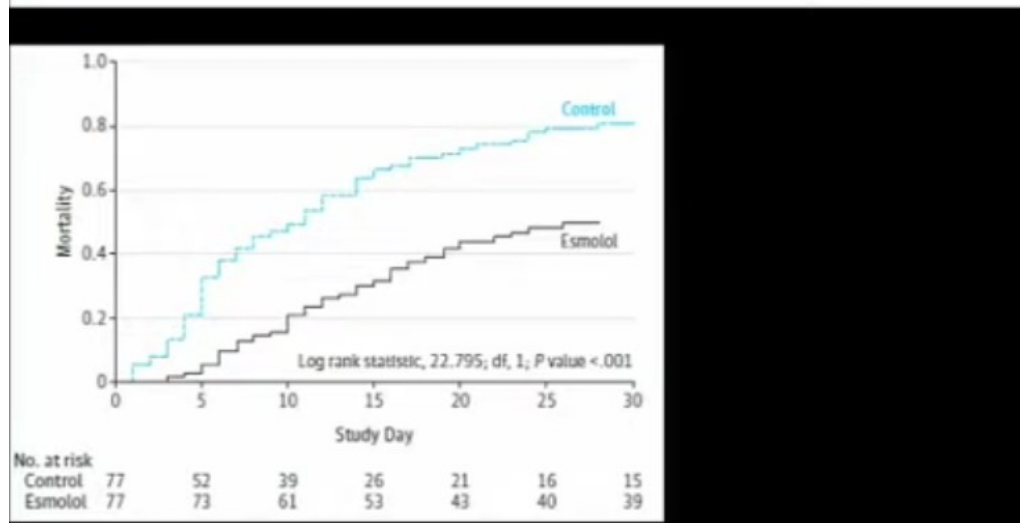


Figure 5. Some keys differences in murine and human physiology that affect the response to sepsis (CRP—C-reactive protein, MAC—membrane attack complex, SAP—serum amyloid protein).

Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock A Randomized Clinical Trial

Andrea Morelli, MD; Christian Ertmer, MD; Martin Westphal, MD; Sebastian Rehberg, MD; Tim Kampmeier, MD; Sandra Ligges, PhD; Alessandra Orecchioni, MD; Annala D'Egidio, MD; Fiorella D'Ippoliti, MD; Cristina Raffone, MD; Mario Venditti, MD; Fabio Guarracino, MD; Massimo Giradis, MD; Luigi Tritapepe, MD; Paolo Pietropaoli, MD; Alexander Mebazaa, MD; Mervyn Singer, MD, FRCP



Souhrn

- život ohrožující přemrštěná reakce na infekci s dysfunkcí orgánů
- „lokální zánět všude“
- multiorgánová dysfunkce
 - oběhové selhání
 - akutní renální selhání
 - ARDS
 - DIC
 - GIT – motor sepse
 - metabolismus – katabolismus a PNMP
- meningokoky – speciálně schopné aktivovat rozvoj trombóz
- velmi podobné jiným systémovým stavům - SIRS