

# Sepse, SIRS, MODS

MUDr. Traj Rudolf



# Sepse, proč se zajímat?

- syndrom, vzniklý jako **dysregulovaná odpověď** pacienta na infekci, vedoucí k **nové orgánové dysfunkci**
- život ohrožující stav
  - vysoká incidence
  - spojená s vysokou mortalitou (20-40%)
  - časté dlouhodobé následky pro přeživších
  - příčina smrti cca třetiny pacientu, kteří zemřou v nemocnici



<https://media.beckmancoulter.com/-/media/diagnostics/products/hematology/early-sepsis-indicator/images/sepsis-by-numbers-900x931.jpg?rev=d3051000f610491db8ebca49dcc9935e&hash=1DDBB0CDED76137CFC4F3A5CC2A347FF>

## Definice- historie

- první robustní definice v roce 1994 (tzv. Boneho kritéria), dělila sepsi na tři klinické jednotky
  - sepse, těžká sepse, septický šok
- definice operovala s tzv. **syndromem systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) + infek**
  - kritéria s nízkou specifitou a bohužel i malou senzitivitou
  - pro splnění nutná pozitiva dvou a více kritérií
  - ponechány pouze pro definici tzv. **neinfekčního SIRS**

**Body temperature:**  $>38^{\circ}\text{C}$  or  $<36^{\circ}\text{C}$

**Heart rate:**  $>90$  beats per minute

**Tachypnea:** manifested by a respiratory rate  $>20$  breaths per minute or a  $\text{PaCO}_2$  of  $<32$  mmHg

**White blood cell count:**  $>12,000/\text{mm}^3$  or  $<4,000/\text{mm}^3$ , or the presence of  $>10\%$  immature neutrophils

[https://www.acepnow.com/wp-content/uploads/2015/07/feature-story\\_pg19c.png](https://www.acepnow.com/wp-content/uploads/2015/07/feature-story_pg19c.png)



# SIRS- Systemic Inflammatory Response Syndrom

- jedná se o dysregulovaná systémová zánětlivá odpověď organismu na radu inzultů
  - vede k aktivaci zánětu i ve tkáních nepoškozených primárním inzultem
  - vede k jejich tzv. **sekundárnímu poškození**, což je podstatou rozvíjející orgánové dysfunkce

Neinfekční příčiny SIRS
polytrauma
velké operace (kardiochirurgické, nitrobřišní)
akutní nekrotizující pankreatitida
intoxikace
po CPR (součást tzv. post-resuscitačního syndromu)
ischemicko/reperfuzní poškození – reperfuzní syndrom
popáleniny
krvácení
plicní embolie

**zdroj:** Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoniček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.

# Definice

- v současné době je akceptovaná třetí definice (SEPSIS-3)
- **kritéria pro sepsi**
  - **předpokládaná nebo prokázaná infekce s novou orgánovou dysfunkci**  
(náhle zvýšení SOFA skóre o  $\geq 2$  body)
- **kritéria pro septický šok**
  - podskupina pacientů, u niž **dominuje porucha oběhu a buněčného metabolismu**
  - perzistující hypotenze s nutností nasazení vazopresorů k udržení MAP > 65 mmHg
  - zvýšený laktát  $\geq 2$  mmol/l navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci



# Orgánová dysfunkce- SOFA score

## THE SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA) SCORE

SYSTEM	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
<b>Coagulation</b> Platelets ×10 <sup>3</sup> /uL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b> Bilirubin mg/dL (umol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Cardiovascular</b>	MAP ≥70mmHg	MAP <70mmHg	Dopamine <5 or Dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1 - 15 or Epinephrine ≤ 0.1 or Norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine >15 or Epinephrine >0.1 or Norepi- nephrine >0.1
<b>CNS</b> GCS Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal Creatinine, mg/dl (umol/L)</b>	<1.2 (110)	1.2 -1.9 (110-170)	2.0 - 3.4 (171- 299)	3.5 - 4.9 (300 -440)	> 5.0 (440)
<b>Urine Output, ml/d</b>				<500	<200

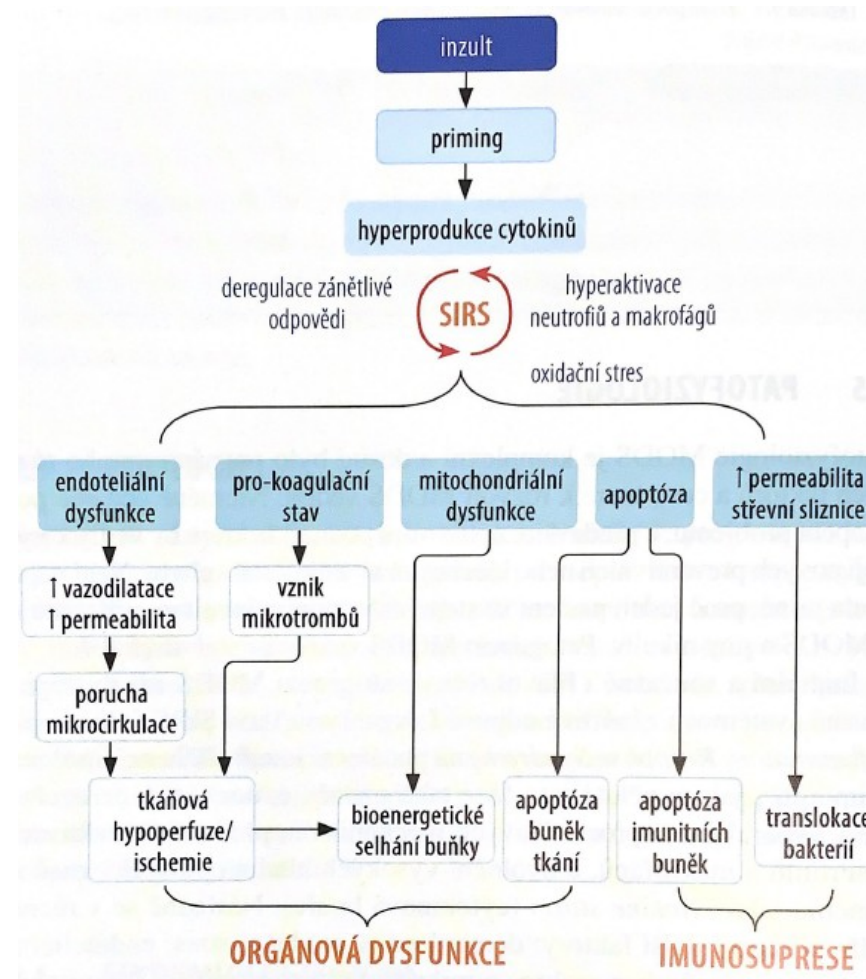
Catecholamine Doses = ug/kg/min for at least 1hr

<https://i0.wp.com/epmonthly.com/wp-content/uploads/2016/03/SepsisUpgrade703.png?resize=680%2C423&ssl=1>



# Patofyziologie

- **komplexní proces**, nesmírně složitého vzájemného ovlivňování mezi patogenem a pacientem
- nejedná se pouze o vystupňovanou imunitní prozánětlivou reakci, ale dochází zde k zapojení množství mediátorů, metabolických cest a signálních drah



**zdroj:** Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.

# Patofyziologie

- **Oxidační stres**

- uplatňuje se v **přírozené imunitní reakci** jako součást snahy o zneškodnění patogenu
- pro správné fungování je **nutná rovnováha** mezi prooxidačníma a antioxidačníma ději
- dochází k porušení rovnováhy, což vede k poškození tkáni a orgánové dysfunkci

- **Oxid dusnatý**

- významná úloha v patogenezi
- dysregulace produkce vede k jeho **enormním koncentracím** a rozvoji systémové **vazodilatace až vazoplegie**





# Patofyziologie

- **Endoteliální dysfunkce**

- zvýšená permeabilita vedoucí k tzv. **kapilárnímu leaku**
  - únik tekutin do intersticia, což je podkladem distributivního šoku
- ztrácí **fyziologické antikoagulační vlastnosti** a vede k difúzní aktivaci koagulace (**DIC**)
  - dochází k tvorbě mikrotrombotizace, což může být podkladem tzv. diseminované intravaskulární koagulace

- **Tkáňová hypoxie/dysoxie**

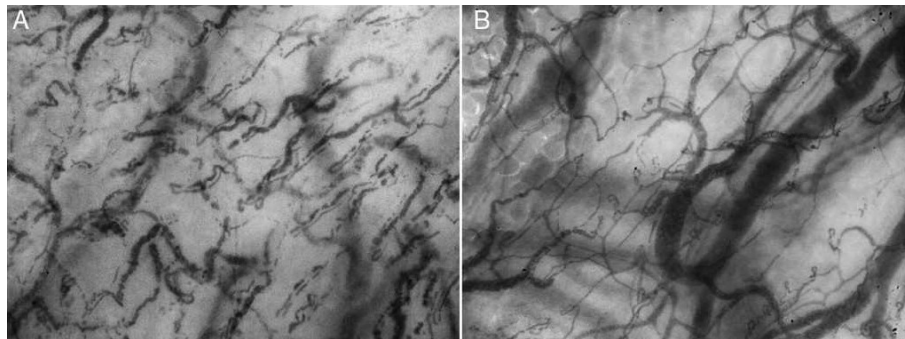
- jeden z typických rysů
- porucha **dodávky** kyslíku do buněk
- porucha **utilizace** kyslíku v mitochondriích



# Patofyziologie

- **Mikrocirkulace**

- důležitý faktor, který spolu s poruchou makrocirkulace vede k **neadekvátní dodávce a utilizaci kyslíku** ve tkáních
- k poruše vede kombinace vícerých faktorů:
  - tvorba **mikrotrombů**
  - zvýšená **permeabilita** endotelu (otok)
  - otevírání **arterio-venózních zkratů** (tzv. shunting)
  - porušená **regulace vazodilatace a vazokonstrikce**



A: septický pacient

B: zdravý pacient

<https://medintensiva.org/es-microcirculatory-monitoring-in-septic-patients-articulo-S0210569116302650>



# Patofyziologie

- **Makrocirkulace**

- porucha oběhu, typický příznak sepse/ septického šoku

- uplatňují se rysy všech druhů šoku

- **Distributivní šok**

- dominující podíl v důsledku vazodilatace

- **Hypovolemický šok**

- relativní hypovolémie
    - ztrát intravaskulárních tekutin
    - febrílie, nízký příjem tekutin

- **Kardiogenní šok**

- septická kardiomyopatie

- **Obstruktivní šok**

- mikrotrombotizace



# Patofyziologie

- **Dysfunkce střeva/GIT**

- **strukturální a funkční** změny střevního epitelu z důvodu hypoperfuze splachniku
- zvýšená střevní permeabilita vedoucí k **translokaci** střevních bakterií
  - původně i neinfekční inzult může vést k systémové mikrobiální stimulaci
- porucha střevní slizniční imunity (**GALT- Gut Associated Lymfoid Tissue**)

- **Apoptóza**

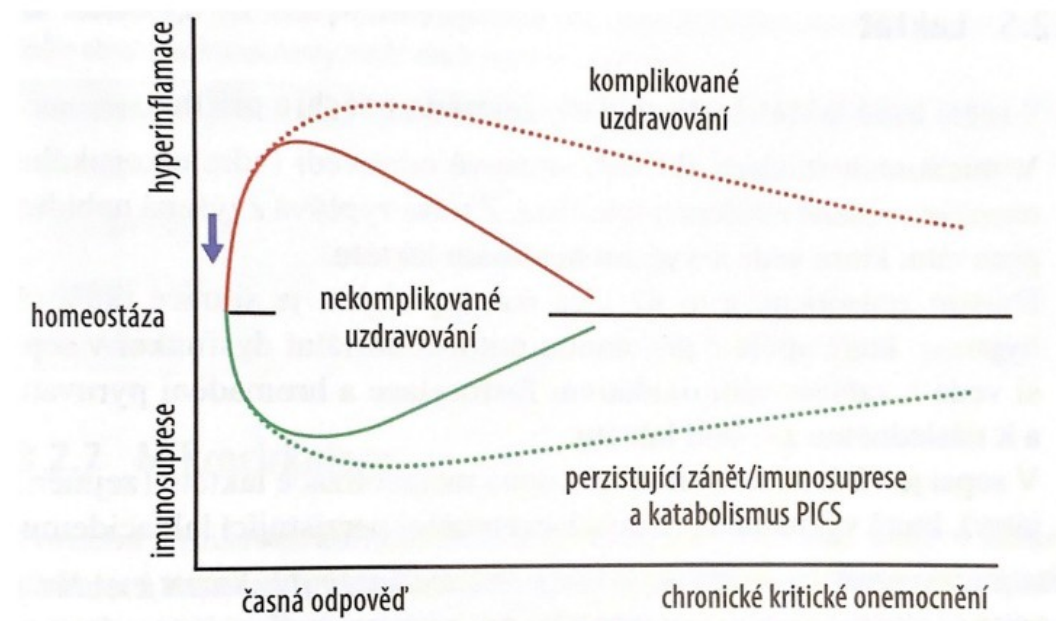
- dochází k ní v buňkách:
  - **buňkách poškozených orgánech**
  - **buňkách imunitních**



# Patofyziologie

## • Imunosuprese

- rozvíjí se především v pozdějších fázích, uplatňuje se vícero faktorů
  - převaha kompenzatorní protizánětlivé reakce (**CARS- Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrom**)
  - **apoptóza imunitních buněk**
  - porucha **GALT a translokace** střevních bakterií
  - **iatrogenní** vlivy (invazivní přístupy)
- vede k zvýšené náchylnosti k nozokomiálním infekcím, které přispívají k mortalitě pacientů



**zdroj:** Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.

# Patofyziologie

- **Multiorgánová dysfunkce**

- akutní a **potenciálně reverzibilní** selhání **dvou a více** orgánů/ orgánových systémů, které je způsobeno řadou různých klinicky odlišných příčin
- nejedná se o specifickou chorobu, ale **syndrom**, společný pro řadu vyvolávajících inzultů
- v současnosti **nemáme k dispozici kauzální léčbu**, ale pouze **tzv. orgánově podpůrnou léčbu**, která pokud je zahájena časně, dává pacientům možnost na zotavení
- **MOF (Multiple Organ Failure)** popisuje stejný syndrom
  - **MODS** se často používá pro méně vyjádřenou orgánovou dysfunkci (SOFA 1-2)
  - **MOF** pro nejvíce závažnou formu (SOFA 3-4)



# Patofyziologie

- **Multiorgánová dysfunkce- etiologie**

- nejčastější skupinou pacientů u kterých dochází k progresi základního onemocnění v MODS jsou pacienti se **sepsí**
- k rozvoji MODS může vést také rada **neinfekčních** inzultů
  - trauma, rozsáhle operace, popáleniny, všechny druhy šokových stavů, pankreatitida, akutní krvácení do GIT, stavy po úspěšné kardiopulmonální resuscitaci
- riziko rozvoje MODS se u různých pacientů liší
  - akutní operační výkon, riziko **cca 7%**
  - sepse/septický šok, riziko **až 80%**



# Patofyziologie

- **Multiorgánová dysfunkce- epidemiologie**

- vysoká mortalita (dosahuje až 70%), **koreluje s tíží syndromu** která je kvantifikovaná **počtem dysfunkčních orgánů**

Počet selhávajících orgánů	Incidence v sepsi	Mortalita
1	74 %	21 %
2	21 %	44 %
3	5 %	65 %
4	1 %	76 %

- mortalitu ovlivňuje také rada **dalších** faktorů:

- komorbidity, věk, stav výživy, tělesná zdatnost, stav imunity,...

- **nejvyšší mortalitu** mají nemocní, kteří v rámci MODS dysfunkci:

- koagulace (53%), jater (45%) a CNS (44%)

**zdroj:** Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.





# Jak vypadá pacient se sepsí?

- kombinace příznaku infekce a aktivace inflamatorních cest spolu s rozvojem orgánové dysfunkce
- **Specifické potíže**
  - febrílie, jasný infekční fokus, elevace zánětlivých parametrů, nová orgánová dysfunkce
  - „**tři okna do mikrocirkulace**“ - dysfunkce CNS, oligurie, prodlužený kapilární návrat
- **Nespecifické potíže**
  - relativně časté
  - schvácenost, tachykardie, tachypnoe



# Jak vypadá pacient se sepsí?

- ne vždy to platí, po sepsi třeba **aktivně pátrat**
- **qSOFA**
  - tři parametry identifikované na základě retrospektivní analýzy, které jsou u pacienta s infekcí prediktorem pobytu na ICU nebo vysokého rizika úmrtí
  - při pozitivitě dvou a více kritérií je pacient **považován za vysoce rizikového**
  - přístup sloužící k rychlému vyhledávání pacienta se sepsí na standardních odděleních



ALTERED  
MENTAL STATUS



FAST RESPIRATORY  
RATE

> 22/ min



LOW BLOOD  
PRESSURE

**SBP**  
**≤100mmHg**

[https://qsofa.org/images/wBSITEicons\\_infographic.png](https://qsofa.org/images/wBSITEicons_infographic.png)



# Jak diagnostikovat sepsi?

- diagnostika musí probíhat paralelně ve více směrech
- **potvrzení infekce**
  - laboratorní parametre (CRP, PCT, presepsin, IL-6,....)
- **nalezení lokalizace/zdroje sepse**
  - kombinace klinických, biochemických a zobrazovacích vyšetření a následného mikrobiologického potvrzení (kultivace, sérologie, PCR)
- **posouzení stupně orgánové dysfunkce**
  - **SOFA score**
  - **laktát**: důležitý parametr tkáňové hypoxie/dysoxie a zároveň tíže onemocnění, který má i prognostickou sílu



## Jak starat o pacienta se sepsí?

- jedná se o medicínskou emergenci, zahrnuje několik sousledných činností tzv. balíčku
  - časné rozpoznání sepse
  - iniciální resuscitace
  - léčba infekce s nalezením/odstraněním jejího zdroje
  - hemodynamická stabilizace
  - management orgánové dysfunkce
- balíčky (**Bundles**) je soubor léčebných opatření, které pokud jsou prováděny současně, mají větší efektivitu, než pokud jsou použity samostatně



## Bundles- guidelines 2021 „balíček do 1 hodiny“

- odběr laktátu a opakování odběru, pokud je  $\geq 2$  mmol/l
- odběr hemokultur před podáním ATB
- podání širokospektrých ATB
- tekutinová resuscitace balancovaným krystaloidem
- nasazení vazopresorů k udržení MAP  $> 65$  mmHg již během tekutinové resuscitace
  
- doporučení k balíčku
  - jednej **bez časové prodlevy**, jakmile je sepse/septický šok rozpoznán (jedná se **vždy o urgentní stavy**)
  - **monitoruj** pozorně odpovědi na terapeutické intervence



# Terapie

- **časné rozpoznání sepse**
- **iniciální resuscitace**
  - bolus tekutin, opakovat dle odpovědi pacienta
  - první volbou jsou balancované krystaloidy
  - druhou volbou, v případě nutnosti velkého množství krystaloidu jsou koloidy
    - lidský albumin
    - HES a preparáty na bázi želatiny nejsou doporučované (zvýšená morbidita a mortalita)
- **léčba infekce**
  - časné podání adekvátních širokospektrých intravenosních ATB
  - po stabilizaci a detekci patogenu deescalace ATB a výběr nejvhodnějšího ATB
  - před podáním je doporučován odběr hemokultur a odběr ze zdroje infekce
    - jedinou výjimkou je meningokoková seps



# Terapie

- **kontrola zdroje infekce**
  - odstranění zdroje infekce
    - chirurg, intervenční radiolog
- **hemodynamická stabilizace**
  - hemodynamická monitorace (rozšířená), tekutinová resuscitace
  - vazopresory, **cílový MAP** u septického šoku je dle doporučení **minimálně 65 mmHg**
    - první volbou je **Noradrenalin** (Adrenalin pouze u zkušených intenzivistu, má se specifikace)
    - druhou volbou jsou non-adrenergní vazopresory, zejména **Vazopresin**
- **ostatní podpůrná terapie**
  - kortikoidy (**Hydrocortison**), eventuálně hemosubstituce (trigger Hb < 70 g/l)



# Terapie

- **management orgánové dysfunkce**
  - sepsse/septický šok je **nejčastější příčinou rozvoje syndromu MODS/MOF**
  - jednotná **kauzální léčba neexistuje**, management pacienta se opírá o
    - **včasné rozpoznání rozvoje MODS**
    - **přijetí pacienta na ICU**
    - **včasné zahájení intenzivní orgánové podpory**
    - **identifikace a eliminace vyvolávající příčiny**
  - důležitou součástí terapie je dále
    - **prevence nozokomiálních infekcí**
    - **nutriční podpora**
    - **adekvátní rehabilitace**





# Terapie

- **Multiorgánová dysfunkce**

Selhávající orgán/ systém	Klinické/laboratorní známky	Orgánová podpora
dýchání	ARDS (syndrom akutní dechové tísně) – pokles P/F indexu ( $paO_2/FiO_2$ ) pod 300, difuzní infiltráty na rtg snímku	oxygenoterapie, umělá plicní ventilace, ECMO ( <i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i> )
oběh	šok – hypotenze, známky orgánové hypoperfuze (mramoráž na kůži, prodloužený kapilární návrat, elevace laktátu)	tekutinová resuscitace, vazopresory (noradrenalin, vazopresin)
ledviny	AKI (akutní selhání ledvin) – elevace dusíkatých látek (urea, kreatinin), pokles diurézy	eliminační metody
játra	elevace jaterních enzymů a bilirubinu, porucha syntetické funkce	omezené, pouze v úzkých indikacích MARS ( <i>Molecular Adsorbents Recirculation System</i> )
krev	DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace), trombocytopenie, poruchy koagulace	profylaxe TEN, substituce krevních derivátů
CNS	encefalopatie, porucha vědomí, delirium	sedace
GIT	paralytický ileus, stresový vřed, krvácení do GIT	profylaxe stresového vředu, prokinetika
svaly	neuropatie, myopatie	nutriční podpora, rehabilitace, mobilizace

**zdroj:** Intenzivní medicína v praxi, Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7.

## „take- home message“

- mortalita pacientů zůstává stále neakceptovatelně vysoká i přes významné zlepšení v povědomí o sepsi, její prevenci, diagnostice a managementu
- u pacientů kteří přežijí ataku sepse jsou dlouhodobé následky časté a závažné
- základním pilířem i nadále zůstává
  - **rychlá diagnostika**
  - **iniciální management s nasazením ATB**
  - **kontrola zdroje infekce**



## „take- home message“

- MODS není specifická choroba, ale **syndrom, společný pro řadu vyvolávajících inzultů**
- základním předpokladem úspěšné léčby MODS je **včasná identifikace příčiny**, která k jeho rozvoji vedla a její **efektivní odstranění**
- orgánová podpora sama o sobě „neléčí“, ale **umožňuje pacientovi přežít kritickou fází** onemocnění a **dát organismu čas** na obnovu vlastních orgánových funkcí



## Zdroje

- Intenzivní medicína v praxi, *Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kol., 2020, ISBN 978-80-7345-675-7*
- Základní patofyziologické principy a propedeutika intenzivní péče, *František Duška a kol., Praha 2017*



**ATTENTION**

**THANK YOU FOR  
YOUR ATTENTION**

