

# 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

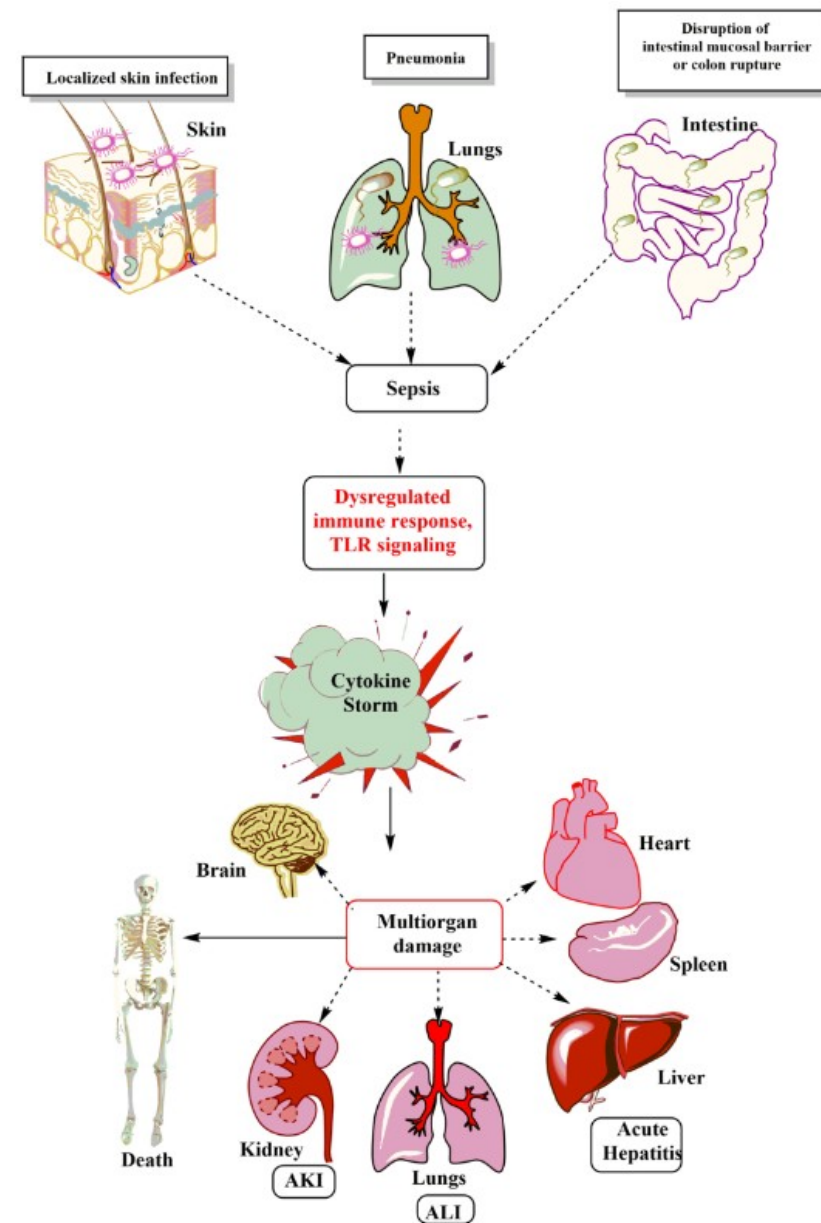
## Sepse „intuitivně“

### 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, pCO<sub>2</sub> 3.5 (norma od 4.6), SaO<sub>2</sub> 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, SaO<sub>2</sub> 90%, se 4 l O<sub>2</sub> 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

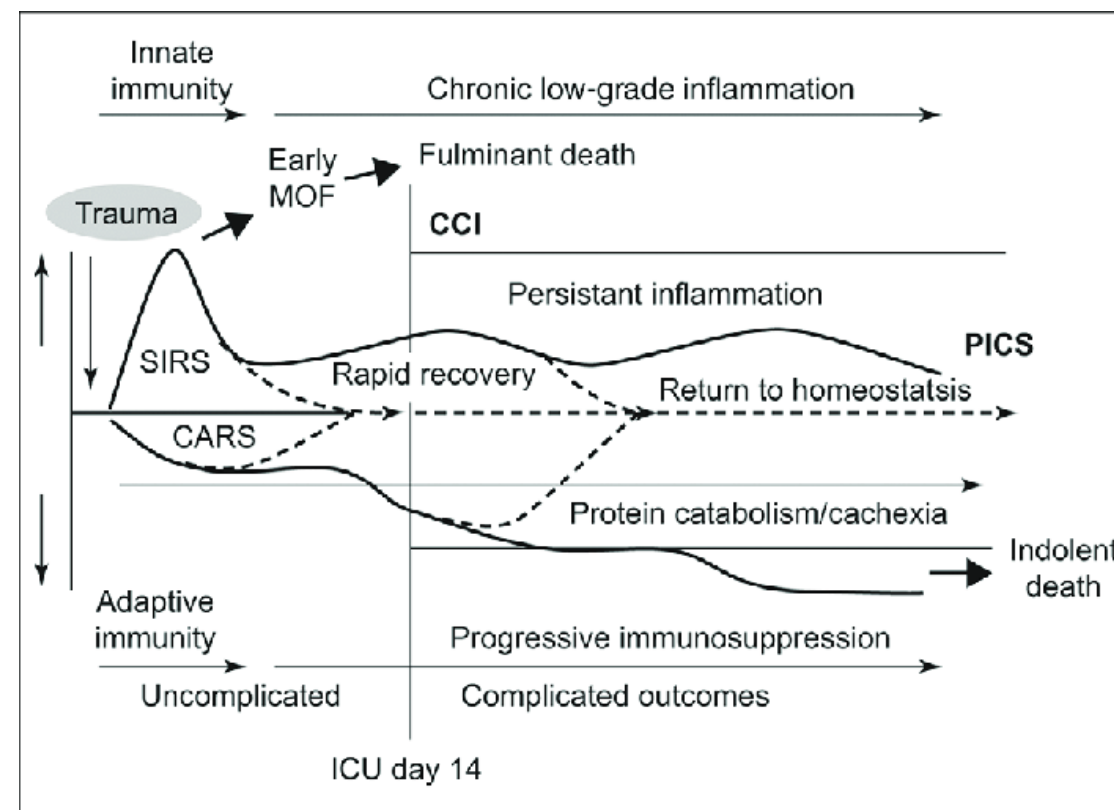
- není jednoznačný vztah mezi „velikostí infekce“ a sepsí
  - fokální dentální infekce se sepsí
  - těžká cholecystitida bez sepse
- stačí běžné bakterie, netřeba „superbakterií“
- různé bakterie i místa infekce působí podobnou sepsi
- genetický podklad tendence reagovat sepsí
- etiologie
  - **bakteriální 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- $\alpha$ )
  - vysokoobjemová dialýza eliminující cytokiny
  - aktivovaný protein C
  - AT-III

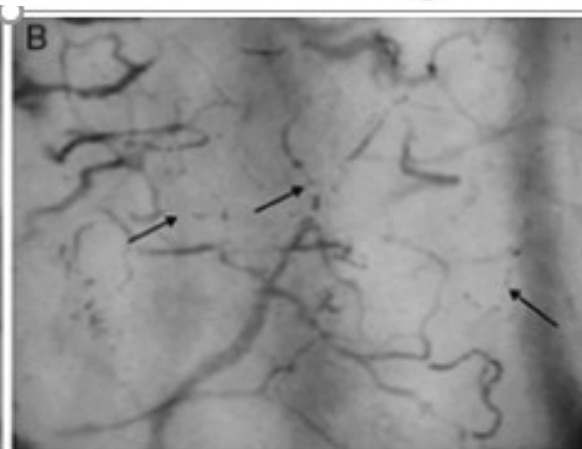
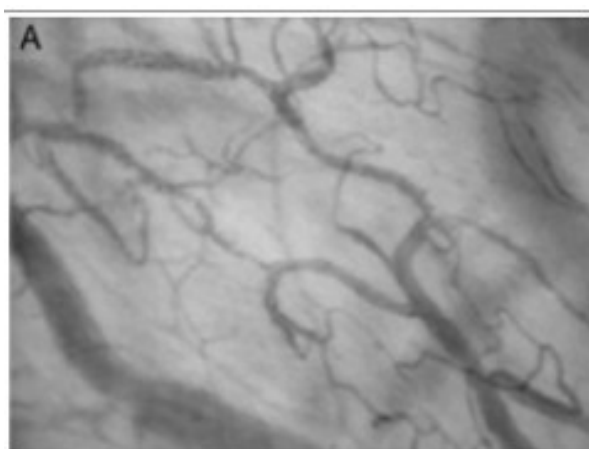
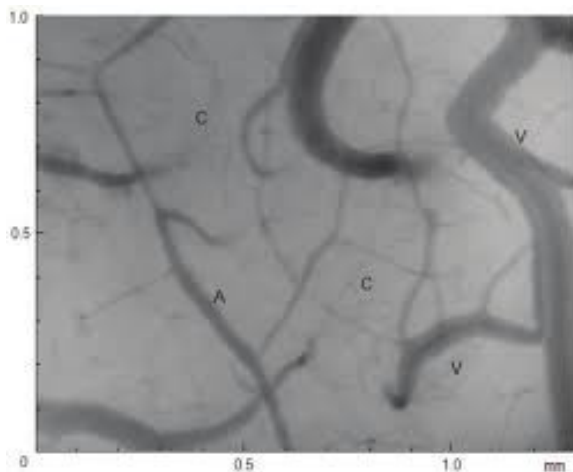
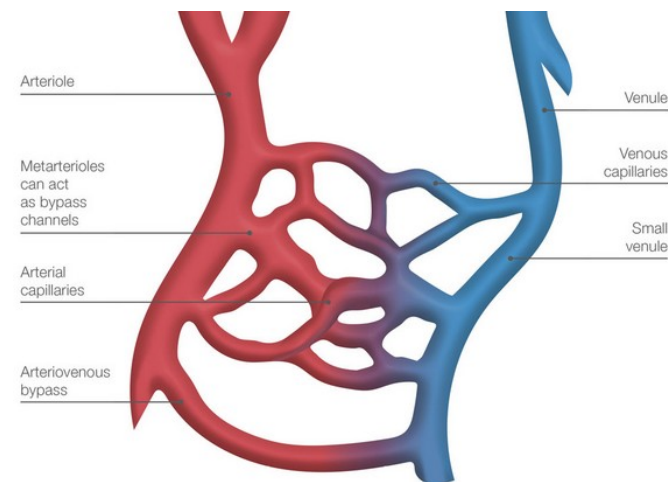




- nízká periferní rezistence (produkce NO - iNOS) - vazoplegie
- propustný endotel (porušený glykokalyx) – albumin v intersticiu, chybí onkotický gradient
  - ztráty tekutin do intersticia – hypovolémie
  - otoky, anasarka
  - !!! otoky nevylučují hypovolémii
- změněný srdeční výdej
  - snížený
    - 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

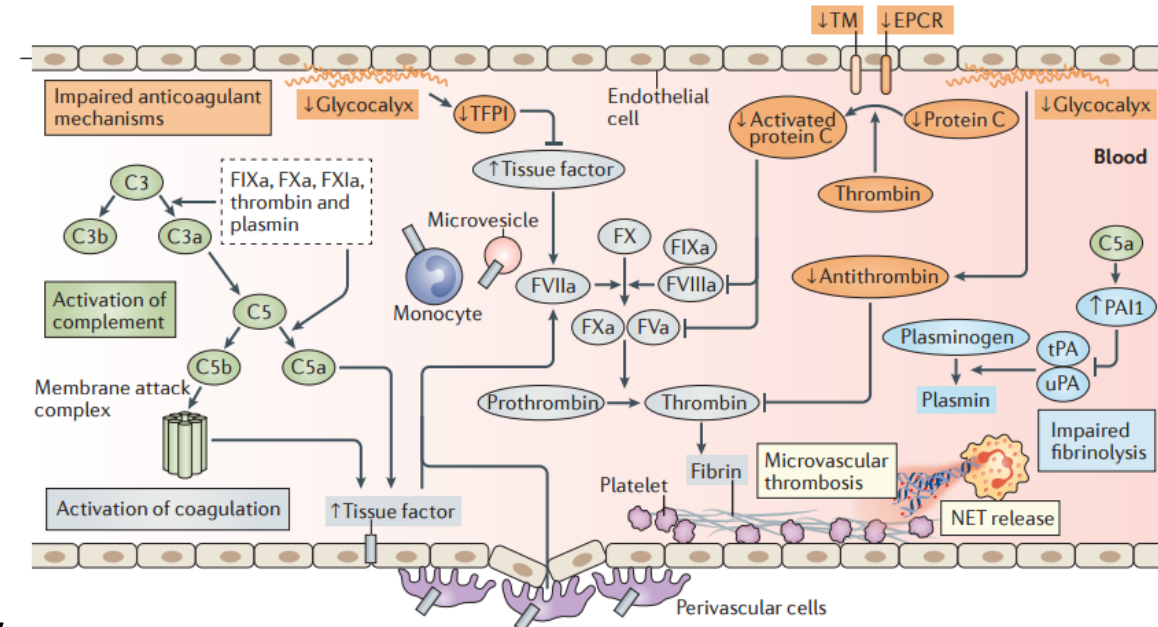
- zvýšený laktát vs. zvýšený srdeční výdej + vysoká centrální žilní saturace
- problém v mikrocirkulaci
  - mikrotromby – aktivovaná koagulace, DIC
  - funkční zkraty
  - otok intersticia s poruchou difuze
  - mitochondriální dysfunkce



## **Vztah dodávka-spotřeba kyslíku v sepsi**

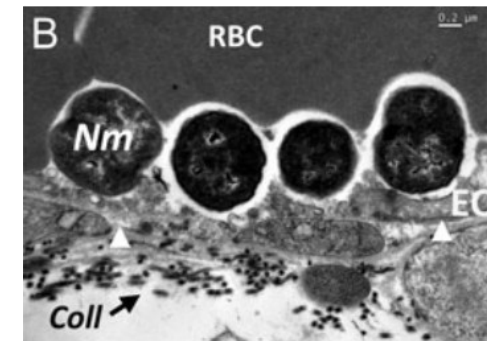
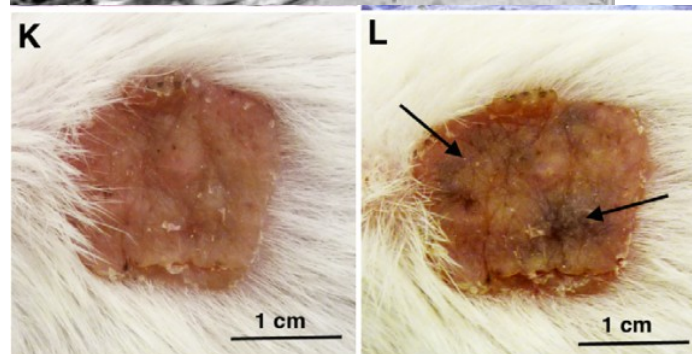
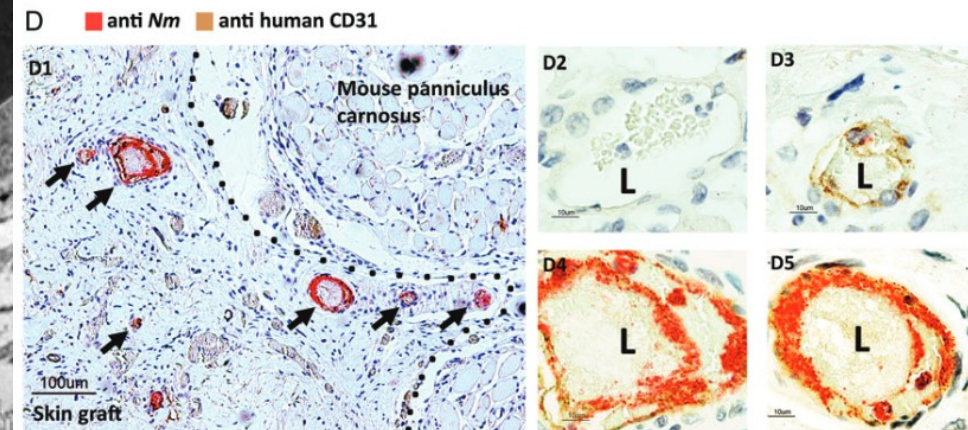
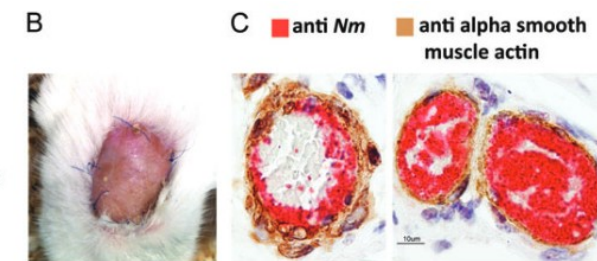
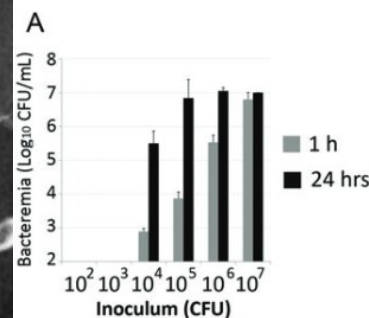
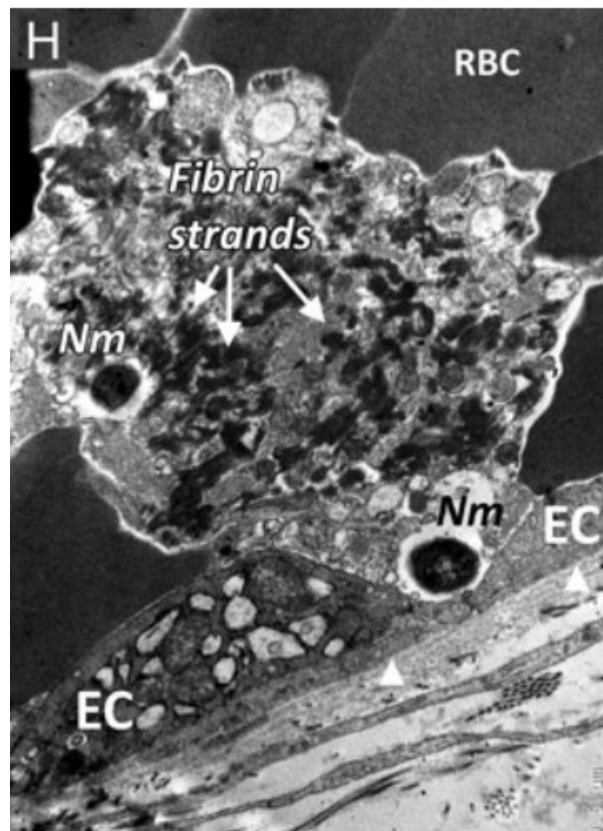
## Koagulopatie v sepsi

- 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

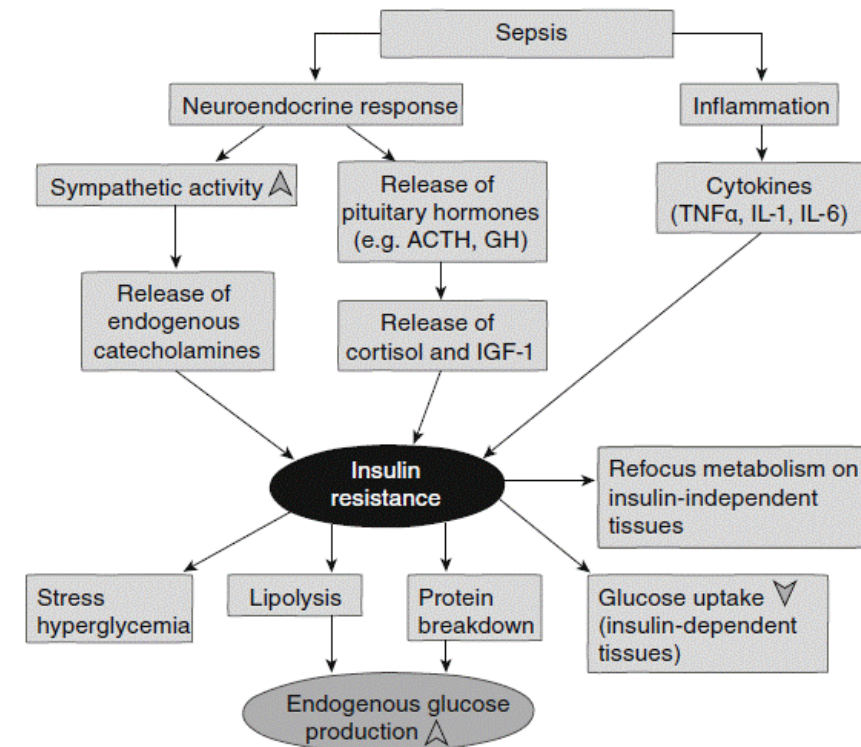
- ARDS
  - nekardiální plicní edém
  - difúzní postižení plic
  - i jiné příčiny než sepse (např. COVID-19)
  - šoková plíce po mimoplicním traumatu - tak se na ARDS přišlo
- často kombinované s primární pneumonií
  - komunitní bakterie – Pneumokok, Hemofil, Stafylokok, E.coli ...
- často sekundární 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)

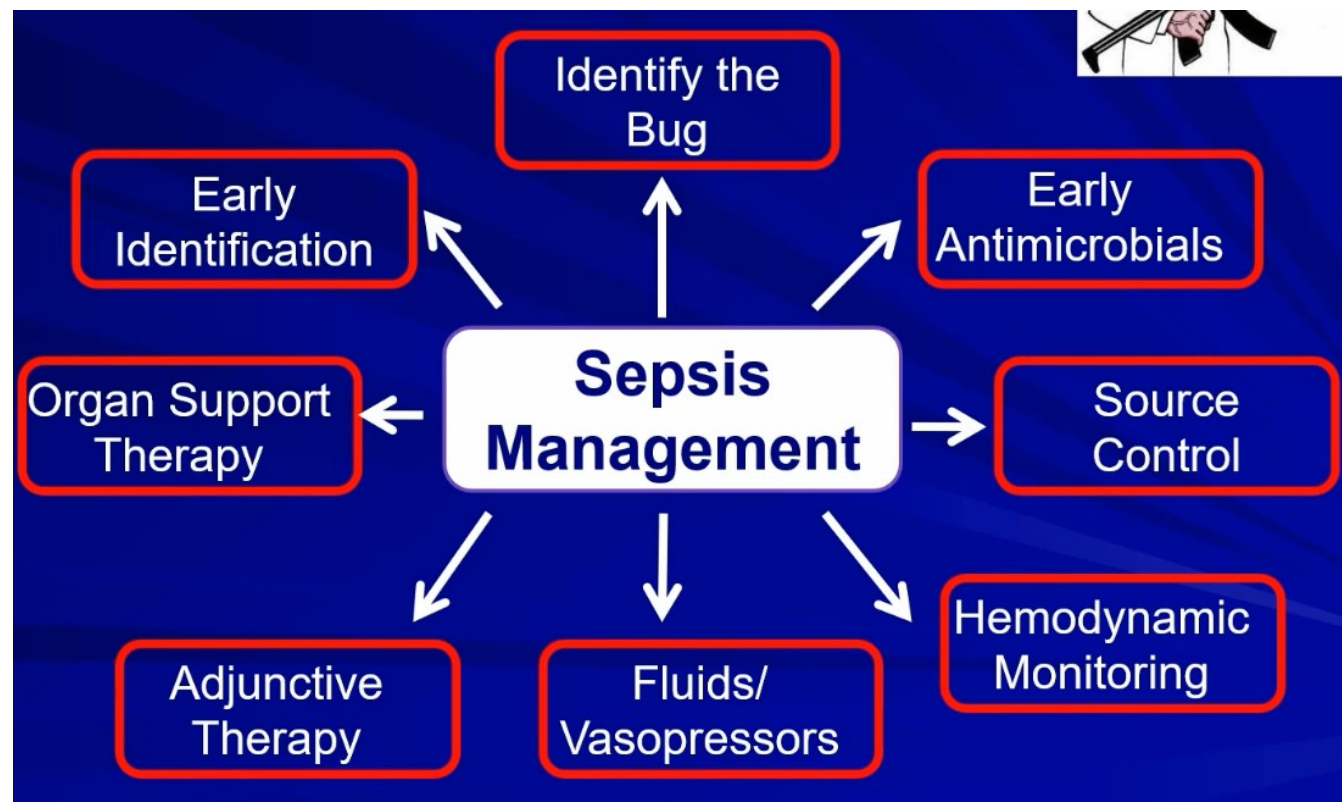




## Ostatní systémy v sepsi

- 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

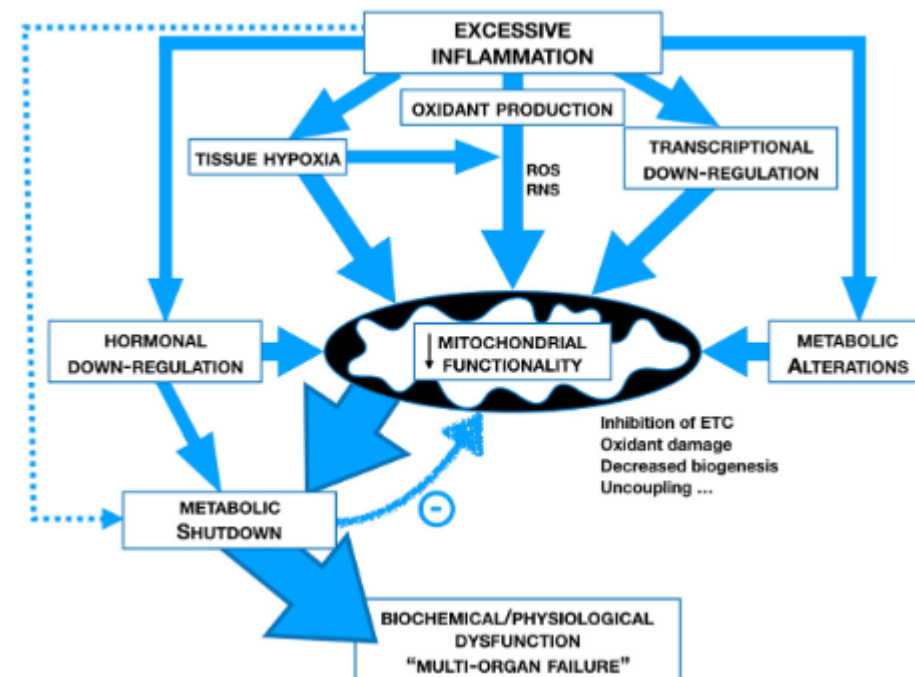
- neinfekční antigeny startují stejnou systémovou imunitní odpověď (SIRS) jako při sepsi
  - poškození tkání uvolňuje DAMPs (HMGB1, protein S100, ATP, DNA, RNA)
  - PAMPs i DAMPs se váží na stejné receptory imunitních buněk (např. Toll-like receptory)
- příčina je jiná, ale systémová odpověď včetně MODS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

## Sepsi podobné stavy

- akutní pankreatitida
- stav po KPR
- polytrauma
- rozsáhlé popáleniny
- rozsáhlé operační výkony
- masivní transfúze (TRALI)
- ischemicko-reperfúzní poškození
- anafylaxe?
- jakýkoli jiný šok – SIRS je sekundární
  - masivní krvácení
  - kardiogenní šok
  - masivní 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

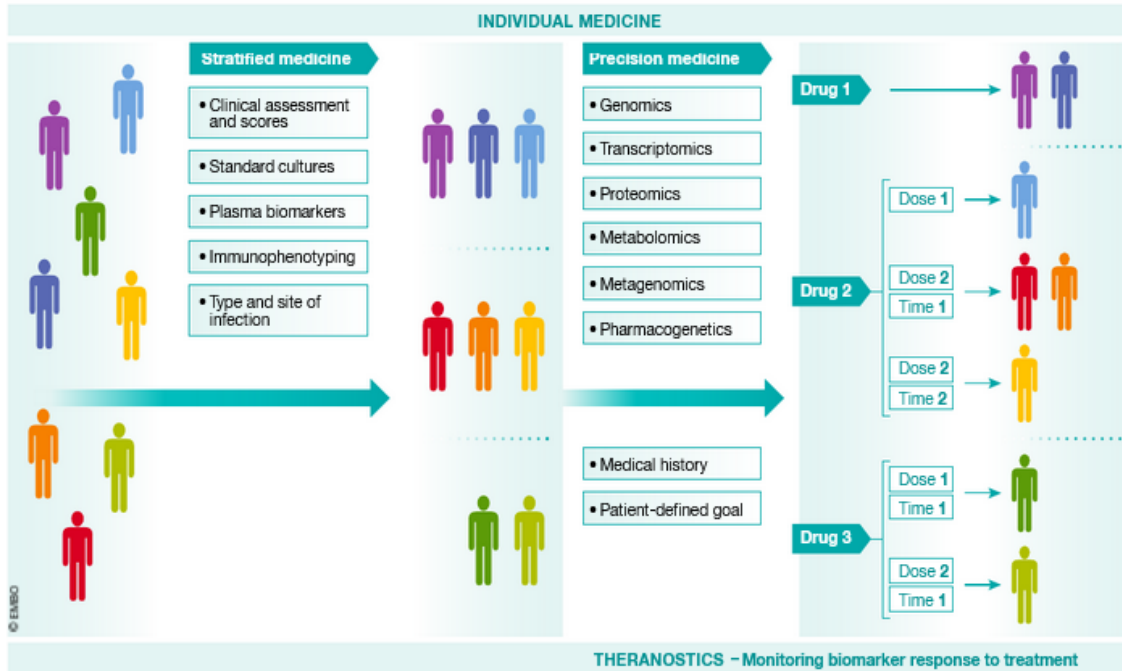
PubMed.gov  Search

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 Cavailon<sup>1\*</sup>, Mervyn Singer<sup>2</sup> & Tomasz Skirecki<sup>3</sup>

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

EMBO Mol Med (2020) 12: e10128

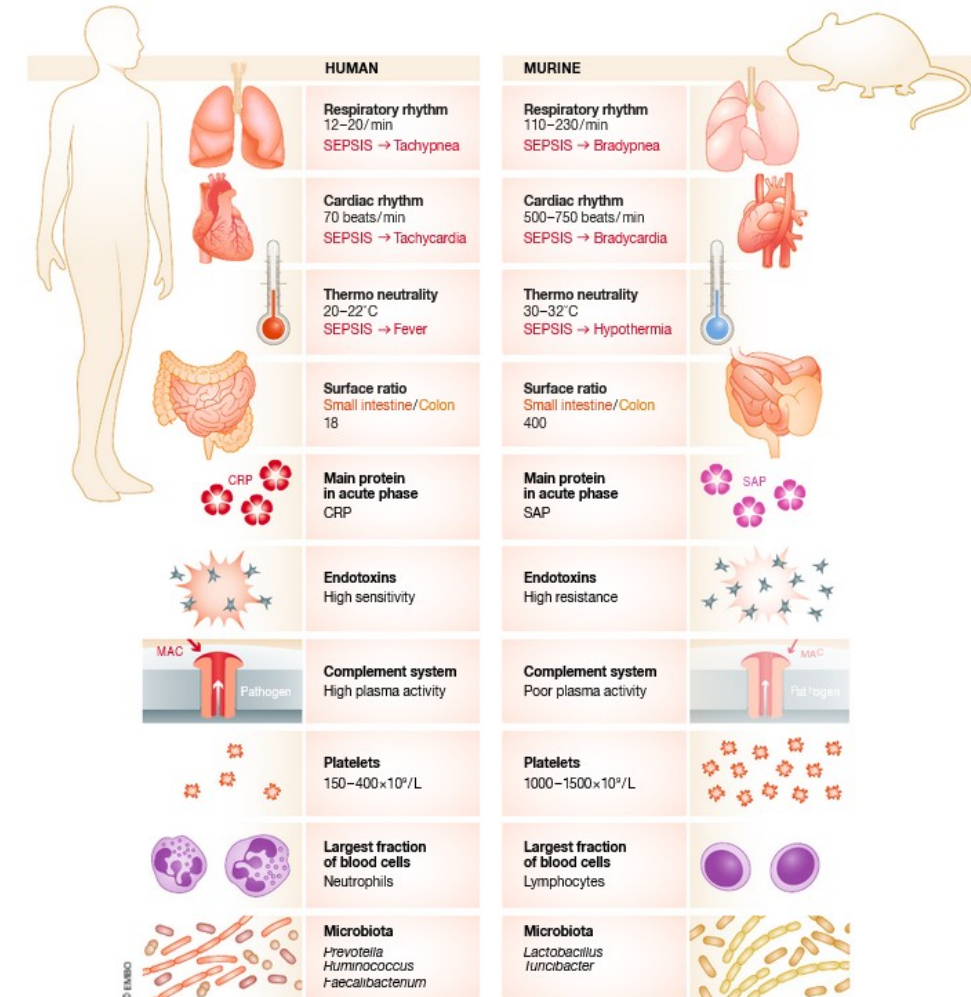
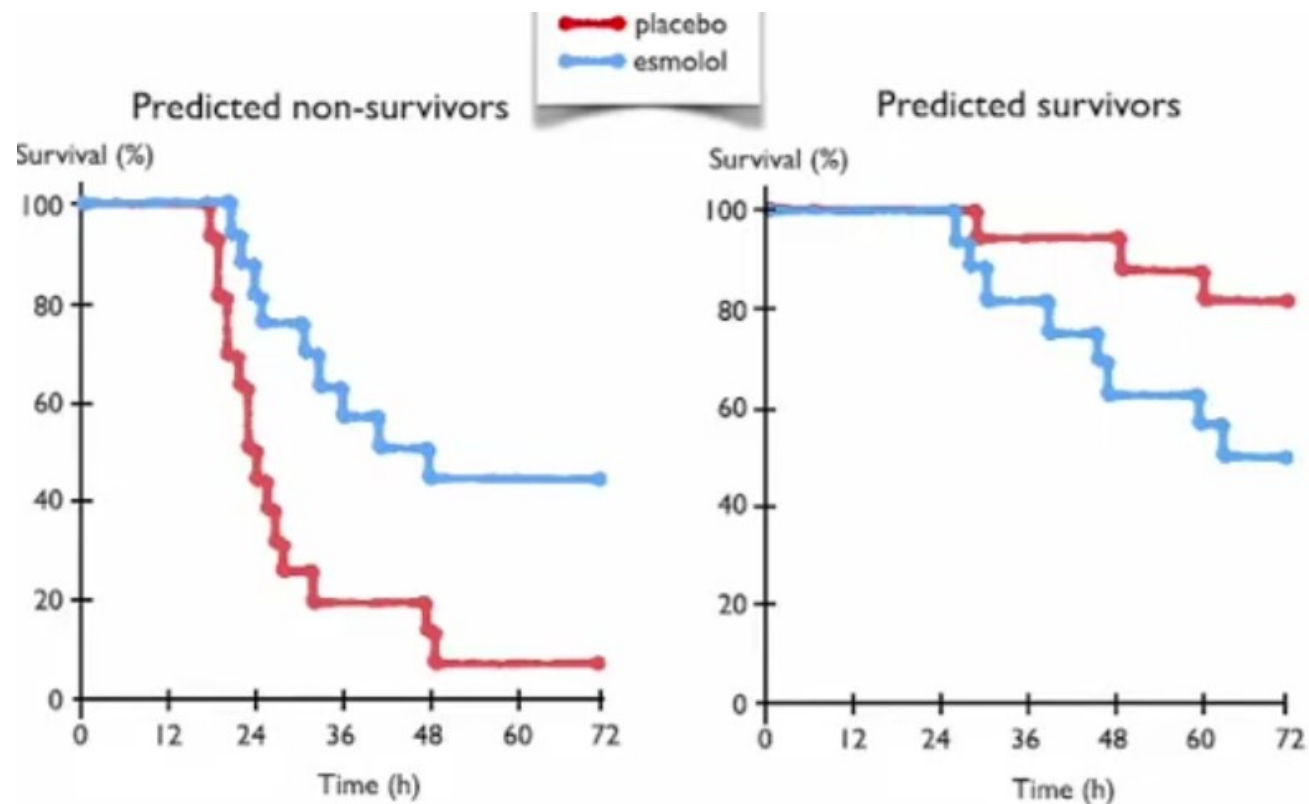
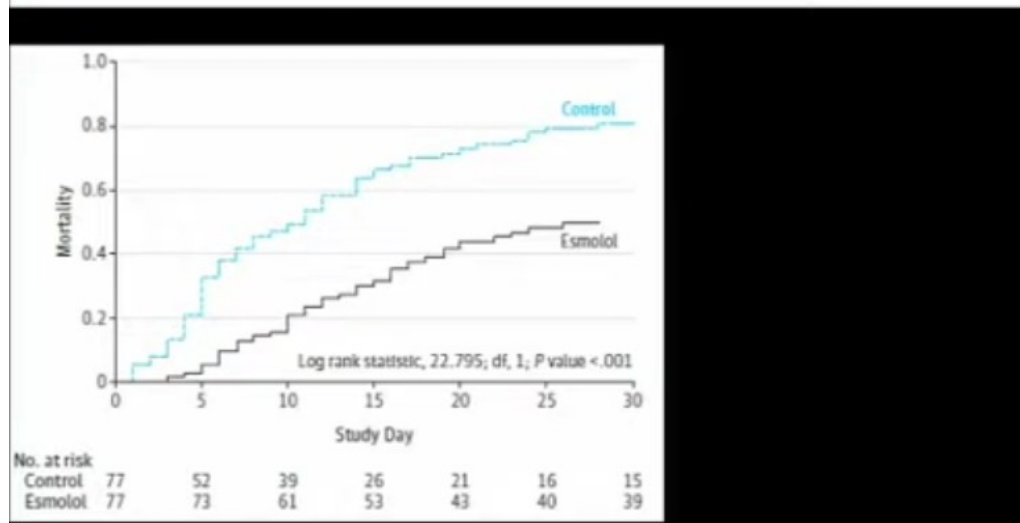


Figure 5. Some keys differences in murine and human physiology that affect the response to sepsis (CRP—C-reactive protein, MAC—membrane attack complex, SAP—serum amyloid protein).

### 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