

Diagnostika a léčba sepse a septického šoku

MUDr. Roman Stebel, Ph.D.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno



...sepse z pohledu infektologa

- Definice termínu sepse a septický šok + historický vývoj
- Klinický obraz a diagnostika
- (Patofyziologické aspekty sepse)
- Terapeutické algoritmy
- Kazuistiky
- Preventivní opatření
- Diskuze

Historie termínu sepse



„Sepse je otrava krve (sepsiny z hnijícího masa)“ **...cca 1800**

„Sepse je množení bakterií v krvi“ **...cca 1900**

„Sepse je stav, kdy se v organismu vytvořilo ložisko, z něhož se periodicky nebo trvale vyplavují bakterie do krevního oběhu. Tak vznikají celkové příznaky těžkého onemocnění, přičemž místní příznaky vyplývající z existence ložiska ustupují do pozadí“ **...Schottmüller, 1914**

„Sepse je nemoc spuštěná přítomností mikrobů, avšak způsobená vlastními imunitními mechanismy. Vlastní odpověď na infekci zahubí člověka dříve, než by to dokázaly mikroby samotné“ **...od cca 1980**

Epidemiologie sepse

- hlavní příčina úmrtí na infekční nemoci
- každoročně **30 mln pacientů**, 25-30 % z nich umírá
- příčina 30-50 % všech úmrtí v nemocnici
- pacient s diagnózou sepse má **6-10x vyšší riziko úmrtí než pacient s infarktem myokardu** a 4-5x vyšší riziko než pacient s CMP
- **existuje jen málo chorobných stavů s tak ↑ mortalitou**
- dlouhodobé důsledky – tělesné, mentální i kognitivní, invalidita...
- finanční náklady – náklady na léčbu sepse = 5,2 % celkových výdajů na zdravotnictví ve vyspělých zemích!

Vývoj moderní definice sepsy



Sepsis-1 (1991, Roger Bone)

Kritéria systémové zánětlivé odpovědi (SIRS):

- 1) Tělesná teplota < 36 °C nebo nad 38 °C
- 2) Tachykardie > 90 tepů/min
- 3) Tachypnoe > 20 dechů/min
- 4) Leukocytóza nad 12 tis./ μ l nebo leukopenie pod 4 tis./ μ l nebo víc jak 10 % nezralých forem neutrofilů (tyče)

Sepse = infekce + 2 ze 4 kritérií SIRS

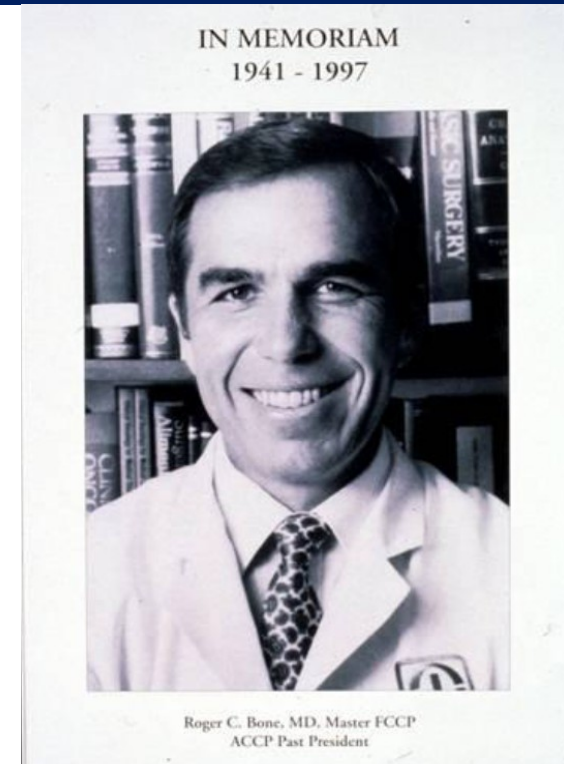
NEVÝHODY DEFINICE

→ vysoký počet **falešně pozitivních (A)** i **falešně negativních (B)** případů sepsy

A) přítomnost kritérií SIRS během infekce – často **fyziologická (žádoucí) reakce** i na nezávažnou infekci (např. akut. tonsilitida, IMC, erysipel)

B) senioři, imunokompromitovaní = malá aktivace proinflamatorních procesů, nesplní kritéria SIRS i při plně rozvinuté sepsi (**imunosenescence**)

→ „diluční efekt“ – falešný nárůst incidence a pokles mortality = **ztráta „emergency“**



Vývoj moderní definice sepsse

Sepsis-2 (2001)

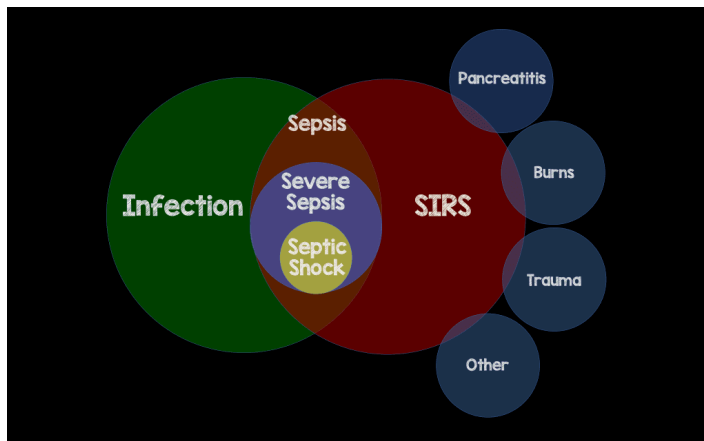
→ kritéria SIRS doplněna o řadu **klinických, metabolických** a **laboratorních odchylek**:

- alterace vědomí (GCS)
- hypotenze
- hyperglykémie u pacientů bez DM
- elevace CRP, prokalcitonin
- nově vzniklá oligurie, otoky, pozitivní tekutinová bilance
- koagulopatie, trombocytopenie ...a další

→ ještě větší chaos, **prohloubení nízké specificity** při stanovení diagnózy sepsse

Těžká sepsse = infekce + SIRS + akutní orgánová dysfunkce

Septický šok = sepsse + hypotenze nereagující na tekutinovou resuscitaci



← **blíže specifikovány
neinfekční příčiny SIRS**

Vývoj moderní definice sepsse



Sepsis-3 (2016)

- důraz na odlišení nekomplikovaných infekcí od sepsse (**↑ specificity**)
- snaha časně identifikovat pacienty s rizikem úmrtí (**↑ senzitivity**)
- podkladem retrospektivní analýza 1,3 milionu pacientů

Sepsse je život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená deregulovanou odpovědí hostitelského organismu na přítomnost infekce.

- opuštěn koncept SIRS, může pomoci rozpoznat infekci, ale není podmínkou
- zrušen termín těžká sepsse, odpovídá jí **sepsse jako taková** (nutná orgánová dysfunkce)
- infekce provázená org. dysfunkcí – silný vztah s mortalitou → **imperativ urgentnosti**
- „**šedá zóna**“ – sepsse jako komplikace jiných akutních stavů, infekce u polymorbidních pacientů s již přítomnou org. dysfunkcí...

Septický šok je sepsse komplikovaná hypotenzí, která navzdory tekutinové resuscitaci vyžaduje užití vazopresorů k dosažení MAP > 65 mmHg a současně je přítomná elevace sérového laktátu > 2 mmol/.

→ SŠ je stav spojený s více než 40 % nemocniční mortalitou!

První definice sepse (1991)

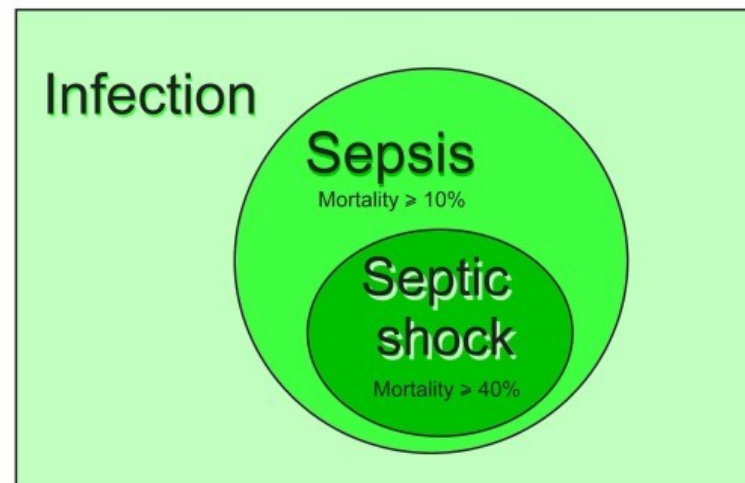
- I **Potvrzená/předpokládaná infekce**
- I **Kritéria SIRS (dvě nebo více):**
 - I Tělesná teplota > 38 °C nebo < 36 °C
 - I Srdeční frekvence > 90/min
 - I Dechová frekvence > 20/min nebo PaCO₂ < 32 mm Hg (4,3 kPa)
 - I Leukocytóza > 12 000/μl nebo leukopenie < 4 000/μl

Druhá definice sepse (2001)

- I **Potvrzená/předpokládaná infekce**
- I **Jedno či více z následujících kritérií:**
 - I **Celkové příznaky**
 - Horečka > 38,3 °C
 - Hypotermie < 36 °C
 - Srdeční frekvence > 90/min
 - Tachypnoe
 - Alterace vědomí
 - Viditelné otoky, pozitivní bilance
 - Hyperglykemie bez DM
 - I **Známky zánětu**
 - Leukocytóza > 12 000/μl
 - Leukopenie < 4 000/μl
 - > 10 % nezralých forem
 - Vzestup CRP
 - Vzestup prokalcitoninu
 - I **Hemodynamika**
 - Arteriální hypotenze
 - SvO₂ > 70 %
 - Srdeční index > 3,5 l/min/m²
 - I **Orgánové dysfunkce**
 - Arteriální hypoxemie
 - Nově vzniklá oligurie
 - Vzestup koncentrace kreatininu o 44,2 μmol/l
 - Koagulopatie
 - Trombocytopenie
 - Ileus
 - Hyperbilirubinemie
 - I **Porucha tkáňové perfuze**
 - Hyperlaktatemie > 1 mmol/l
 - Snížený kapilární refill nebo mramoráž

Třetí definice sepse (2016)

- I **Potvrzená/předpokládaná infekce**
- I **Skóre SOFA (2 body a více):**
 - I Respirace/oxygenace (PaO₂/FiO₂)
 - I Glasgow Coma Scale
 - I Hypotenze (MAP < 65 mm Hg) či potřeba vazopresoru
 - I Jaterní funkce (bilirubin)
 - I Koagulopatie (trombocytopenie)
 - I Renální funkce (koncentrace sérového kreatininu, oligo-/anurie)
- I **Screening dle qSOFA**
 - I Alterace stavu vědomí
 - I STK < 100 mm Hg
 - I Dechová frekvence > 22/min



OBR. 1 Srovnání původních definic a nové definice sepse

CRP – C-reaktivní protein; DM – diabetes mellitus; FiO₂ – inspirační koncentrace kyslíku; MAP – střední arteriální tlak; PaCO₂ – parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi; PaO₂ – parciální tlak kyslíku v arteriální krvi; SIRS – kritéria systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome); SvO₂ – saturace smíšené žilní krve; STK – systolický krevní tlak.

Upraveno podle: Matějovič M, Sepse a její nová definice, Postgrad Nefrol, 2017

Sepsis 3 – co přináší do praxe?



Nová definice zdůrazňuje **3 stěžejní kroky** při péči o pacienta s infekcí:

- 1) Potvrzení infekce a její včasná léčba
- 2) Posouzení akutní orgánové dysfunkce → stratifikace rizika, pojmenování sepse
- 3) Rozpoznání a léčba **hypotenze** → klíčový význam pro prognózu pacienta s infekcí

Zhodnocení orgánové dysfunkce → **Sepsis-related organ failure assessment (SOFA)**

- respirační funkce (PaO₂/FiO₂)
- koagulopatie, trombocytopenie
- jaterní a renální funkce (bilirubin, kreatinin, oligo/anurie)
- hypotenze (MAP pod 65mmHg či potřeba vazopresorů)
- stav vědomí (GCS)

→ bodová stupnice 0-4, nejhorší parametr za 24 hod., prostředí ARO/JIP

Jednodušší verze pro RZP, příjmové ambulance, standardní odd. → **qSOFA (quick)**

- **systolický TK ≤ 100 mmHg (1 bod)**
- **tachypnoe ≥ 22 dechů/min (1 bod)**
- **změna vědomí (GCS < 15) (1 bod)**

→ 2 a více bodů = vysoká pravděpodobnost sepse u pacienta s infekcí!

1) Klinické vyšetření „head-to-toe“

- febrilie, zimnice, třesavka, hypotermie (u seniorů ale často infekce **bez horečky!**)
- alterace vědomí – apatie, **zmatenost**, neklid, odmítání jídla a tekutin, delirantní stav → velmi často první nespecificky příznak infekce u **geriatrických pacientů**
- infekce u polymorbidních pacientů zpravidla vedou k **dekompenzaci chronických komorbidit** – kardiální dekompenzace, exacerbace CHOPN, arytmie... („C.Z.S.“)

2) Odběr anamnézy (pokud lze)

- předchozí hospitalizace, LDN, ATB terapie, zařízení soc. péče → předpoklad „nemocničních“ bakteriálních kmenů, zřejmý primární inzult (operace, úraz)
- cestovatelská anamnéza (importované nákazy, MDR bakterie, očkování)
- kontrola dostupných mikrobiologií v historii (NIS) – např. opak. infekce ESBL kmeny...
- alergie, intolerance ATB, údaj o **klostridiové kolitidě** v anamnéze

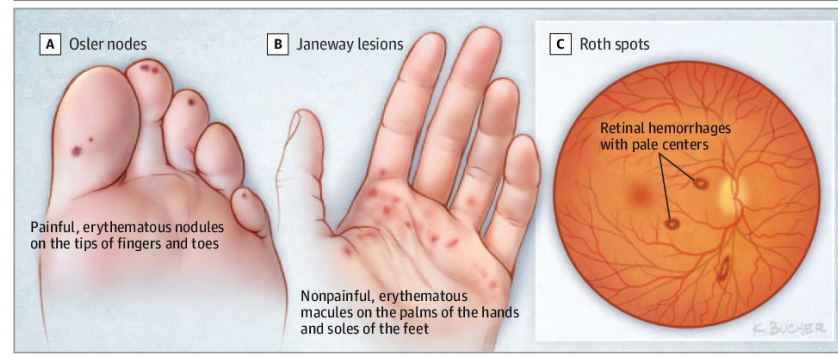
Diagnostika – potvrzení infekce



pneumonie	poslechový nález, dušnost, bolesti na hrudníku, kašel
uroinfekce	dysurie, bolesti zad a podbříšku, barva moči
erysipel	erytém kůže, proteplení, otok, bolestivost (obličej, DKK)
purulentní artritida	otok, zarudnutí, bolestivost kloubu, výpotek
neuroinfekce	cefalea, meningeální dráždění, fotofobie, poruchy vědomí
gastroenteritidy	bolesti břicha, řídké stolice, nauzea, zvracení průjmy ale často sekundárně doprovází jiné infekce!
dekubitální infekce	kontaminace dekubitu stolicí, močí
intraabdominální infekce	bolesti břicha, peritoneální dráždění, absence peristaltiky senioři – atypický průběh NPB, bez peritoneální iritace!
infekční endokarditida	umělá chlopeň, elektrody PM/ICD, nový šelest, septické embolizace do kůže a orgánů, kard. selhávání
Gynekologické infekce	poševní sekrece, bolest podbříšku, anamnéza šestinedělí, umělého přerušování těhotenství, abortu...

Diagnostika – potvrzení infekce

Figure 1. Classic, but uncommon, signs of infective Endocarditis



3) Laboratorní vyšetření

Krevní obraz + DIFF

- leukocytóza (leukopenie)
- známky leukocytární aktivace (hrubé granulace, tyče, **posun doleva**, NLR)
- trombocytóza (abscesy) x **trombocytopenie** (G negat. infekce)
- anémie

Koagulace (PT, aPTT, fibrinogen, AT, D-dimery)

→ častá koagulopatie (prodl. INR), sepse ale z principu **prokoagulační stav!**

Biochemie

- reaktanty akutní fáze (CRP...)
- hypalbuminémie
- **hyponatrémie** + další iontové dysbalance (hypofosfatémie)
- hyperglykémie
- zvýšený odpad urey (proteokatabolismus)
- hepatopatie (doprovázející SIRS x lokalizace infekce do hepatobiliární oblasti?)
- **zánětlivý močový sediment**

Acidobazická rovnováha

→ metabolická acidóza, hypoxémie, hyperkapnie, sérový **laktát**

Současné možnosti laboratorní diagnostiky systémového zánětu

- **PAMPs** (Pathogen-associated molecular patterns) **LPS, LTA, mi RNA**
- **DAMPs** (Damage-associated molecular patterns) **Heat Shock Protein**
- **PRRs** (Pattern Recognition Receptors) **TLRs, sRAGE**

- **Cytokiny** **IL1, IL6, IL10, TNF**
- **Specifické markery** **PCT, presepsin, komplement C4, kalprotektin**
- **Proteiny akutní fáze** **CRP, albumin, prealbumin, fibrinogen,**
- **Leukocyty** **počet, diference, NLR, CD 64**

Interleukin-6 (IL-6)

- prozánětlivý cytokin, produkován makrofágy, polymorfonukleáry
- reguluje v hepatocytech produkci **proteinů akutní fáze**, včetně CRP (o krok před CRP)
- rychlá dynamika, **peak po 2 hod**, hladina za 48 hod. koreluje s mortalitou
- hladina koreluje s rozsahem zánětlivé reakce, pozitivita i u „běžných“ infekcí
- nespecifický pro infekci (pozitivní u ARDS, akutní pankreatitidy, malignit...)
- imunosupresivní léčba (vč. kortikoidů) snižuje hladinu
- **vhodný pro diagnostika neonatálních infekcí/sepse**

C-reaktivní protein (CRP)

- protein akutní fáze, produkován hepatocyty (po stimulaci IL-6)
- aktivuje komplement, opsonizující faktor fagocytózy...
- vzestup po 6 hodinách, **peak za 48 hodin**
- **vysoká negativní predikce**, produkce ale ovlivněna IS léčbou
- nediferencuje tíži stavu, **hladina nekoreluje s mortalitou**, tíží sepse
- nespecifický, řada neinfekčních příčin (malignity, autoimunitní onemocnění...)

Procalcitonin (PCT)

- fyziologicky produkován C-bb štítné žlázy (prohormon kalcitoninu),
- v patolog. stavech po stimulaci bakter. toxiny (LPS) a cytokiny - **ubikvitní produkce PCT řadou tkání** (adipocyty, svaly, hepatocyty, plíce...)
- modulátor imunitní odpovědi, **funkce chemokinu** (migrace monocytů...)

- vzestup po 4 hodinách, **maximum za 24 hod.**

- diagnostika bakteriálních infekcí **u imunosuprimovaných pacientů (bez vlivu IS)**
- nejlépe **odliší infekční a neinfekční SIRS**, etiologii febrilií nejasné etiologie
- monitorování terapie – efekt ATB, deescalace
- časný záchyt infekčních komplikací u kriticky nemocných

- dnes známe i řadu **neinfekčních příčin elevace PCT**:
 - medulární karcinom, karcinom z C-buněk, úpal, polytrauma, kardiogenní šok, KPCR
 - **fyziologicky elevace v prvních dnech života** (nevhodný pro neonatální infekce)

Diagnostika – markery sepse

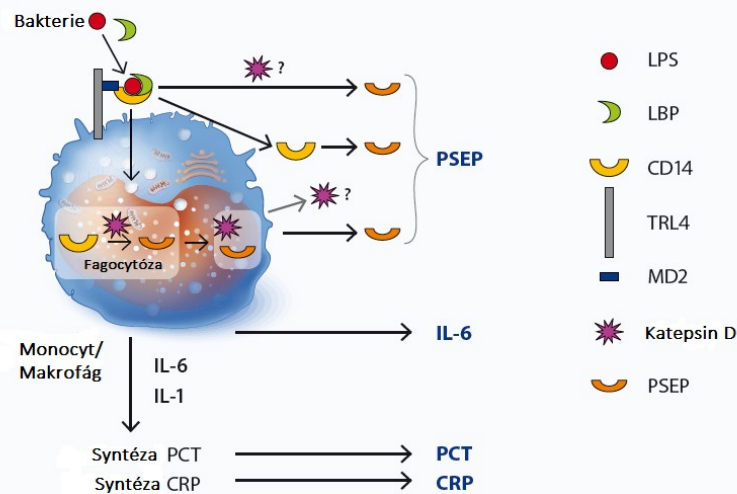
Presepsin (PSEP)

- sCD14-ST, volný fragment glykoproteinu exprim. na monocytech a makrofázích
- **receptor CD14** – interakce s povrch. strukturami bakterií, po navázání CD14 na LPS komplex bakterií → aktivace nitrobuňkové zánětl. odpovědi
- štěpením CD14 (lysozomální enzymy, Kathepsin) → solubilní fragment = presepsin
- diagnostický **marker závažnosti sepse**, prediktor mortality u septických pacientů
- elevace u bakter. infekcí dříve než CRP a PCT, **bez vlivu IS medikace**
- monitoring sepse, alternativa k PCT, diagnostika pomocí POCT (ambulance)
- vysoce senzitivní **marker pooperačních infekcí** (ostatní ↑ jako reakce na zákrok)

Presepsin (pg/ml)	Diagnóza
< 200	Vyloučení sepse
< 300	Systémová infekce nepravděpodobná
< 500	Systémová infekce (sepse) možná
< 1000	Významné riziko progresu systémové infekce (těžká sepse), zvyšující se riziko nepříznivé prognózy
≥ 1000	Vysoké riziko progresu systémové infekce (těžká sepse/septický šok), vysoké riziko 30denní mortality odpovídající SOFA skóre ≥ 8

Převzato : Carpio et al., 2015 and C. Chenevier-Gabeaux et al., 2015

Obr. 1: Schéma vzniku Presepsinu



TLR: Toll-like-receptor; LPS: Lipopolysacharidy; LBP: LPSs vazebný protein; MD-2: Molecular dynamic-2; PSEP: Presepsin. Převzato: C. Chenevier-Gabeaux et al., 2015

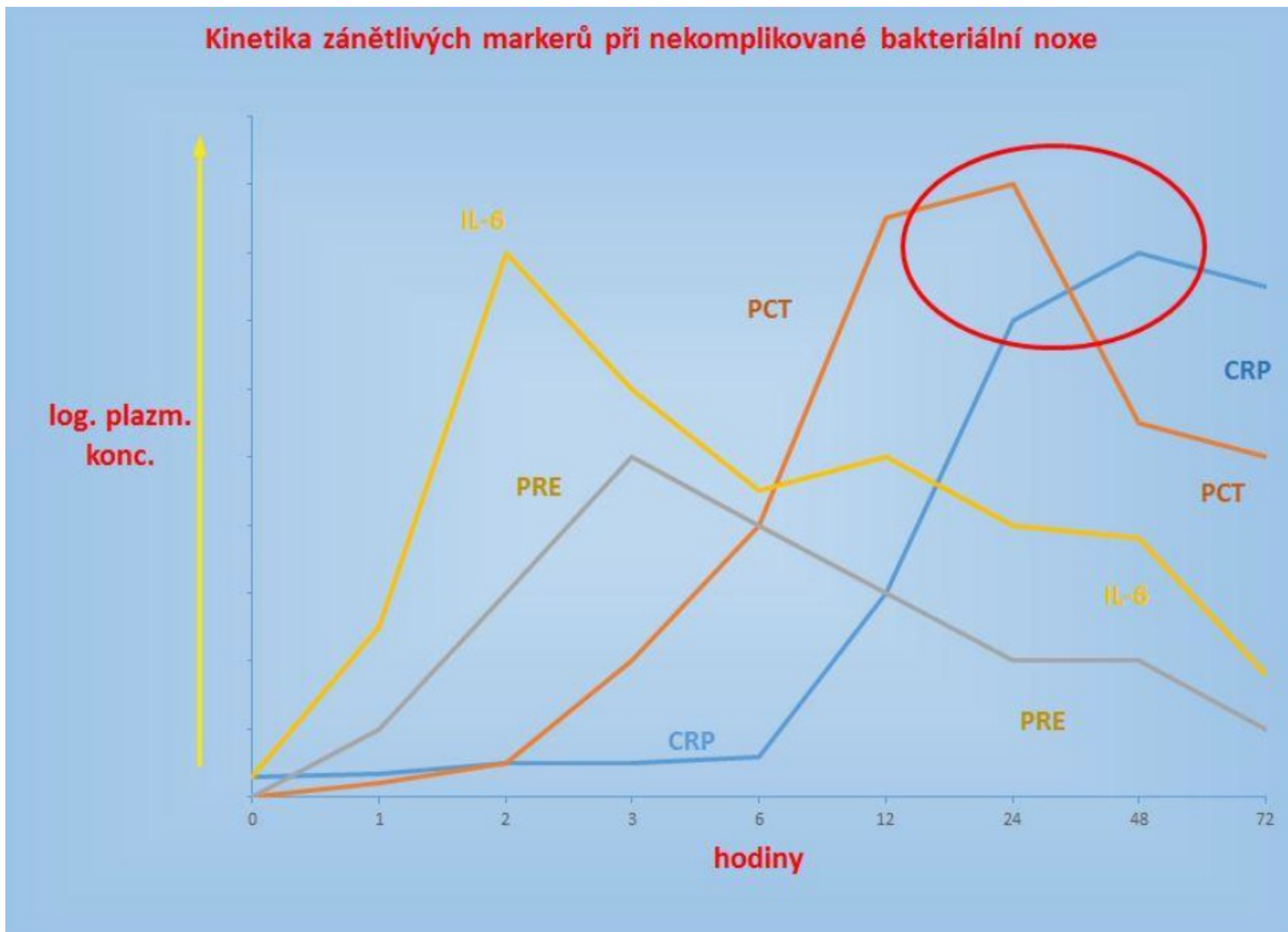
Diagnostika – markery sepe



	CRP	PCT	PSEP	IL-6
POCT	možné	ne	jediné	ne
Metrologie	ano	ne	ano	ne
Dosažitelná kvalita	ano	ano	ano	ano
Diagnostika infekce	+/-	ano	ano	+/-
Diagnostika sepe	ne	ano	ano	ne
Sepse vs. SIRS	ne	ano?	ano?	ne
ATG/imunosuprese	snížení	zvýšení!!!!	bez vlivu	snížení!!
Vliv VAD/RRT	ano	ano	ano	?
Vliv AKI	ano	(ano)	ano!!	?
Časový faktor	pozdní	včasný	včasný	včasný!!

Diagnostika – markery sepsy

Kinetika zánětlivých markerů při nekomplikované bakteriální noxe



Mikrobiologický screening

- 1) Hemokultury – vždy při podezření na sepsi (**u asi 1/3 sepsí nejsou odebrány!**)
- 2) Další biologický materiál → na základě **klinického nálezu** (předpokládané origo)
 - **infekce DC**: sputum, endotracheální aspirát, BAL, Ag pneumokoka a legionelly
 - **IMC**: střední proud moči, odběr z močového katetru, nefrostomie
 - **neuroinfekce**: odběr likvoru (cytologie, biochemie, kultivace, PCR)
 - **průjmy**: stolice na OSP, toxiny *C. difficile*
 - **u hlubokých infekcí/kolekcí**: perkutánní aspirace (punkce)
 - **během chirurgické drenáže/operací**: vždy **tekutý materiál** (+mikroskopie)
(stěry pro epidemiologické účely (krk, nos, perineum) – kolonizace MDRO)

Kromě kultivace – možnosti rychlé detekce řady patogenů pomocí PCR, včetně **pan-bakteriální** a pan-mykotické diagnostiky (16S-rRNA)

Hemokultury

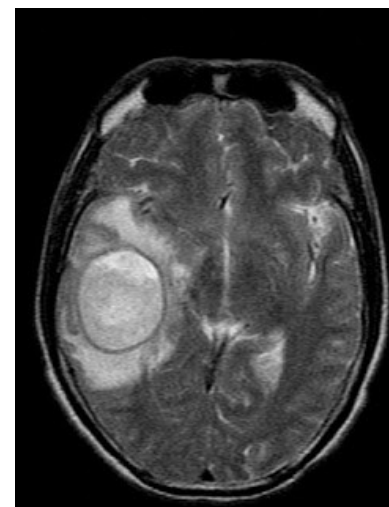
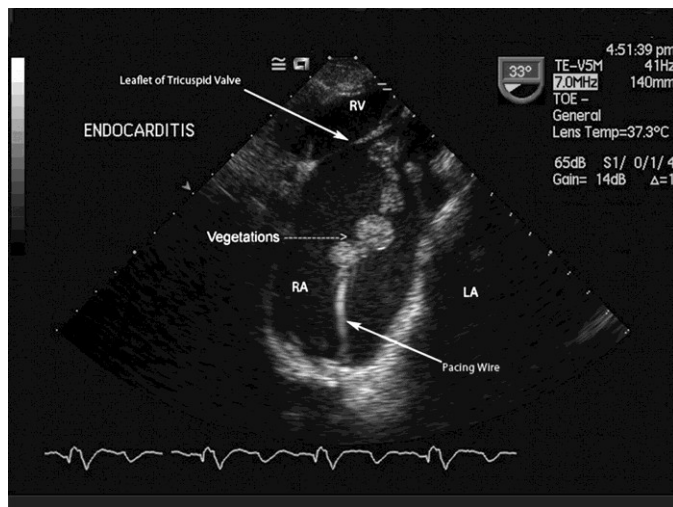
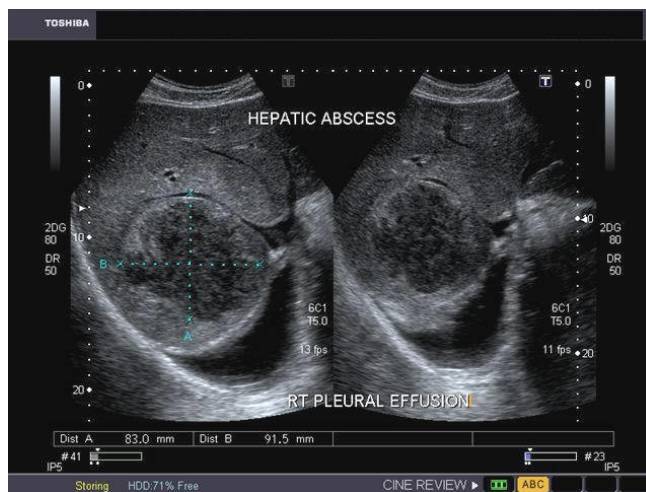
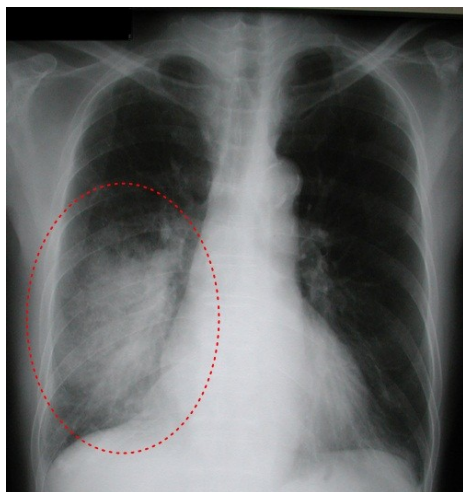
- odběr **před nasazením ATB** (sterilizace kultur už po několika minutách po ATB!)
- výběr nádoby: **aerobní** (*P. aeruginosa*, *Candida*), **anaerobní**: striktní anaerobi, viridující streptokoky, **1 dvojice (současný odběr) = 1 hemokultura (!)**
- 1 HMK je málo, **ideálně 2 až 3 sady**, sekvenční odběr, vzestup teploty/třesavka
- u pacientů s CVK alespoň 1 HMK z katetru, ostatní z periférie
- sepse s pozitivní kulturou jsou pozorovány pouze ve 30-40 % případů
- do nádoby lze dát i likvor, punktát, výpotek...



Diagnostika – potvrzení infekce

4) Zobrazovací a další pomocné metody

→ principiálně nejdříve **jednoduché, neinvazivní** a (pokud možno) levné metody



Pátrání po nejasném origu infekce

→ využití radioizotopových zobrazovacích metod

- scintigrafie se značenými leukocyty/anti-granulocytárními protilátkami (SPECT)
- pozitronová emisní tomografie v komb. s morfologickým vyš. **(PET/CT, PET/MRI)**

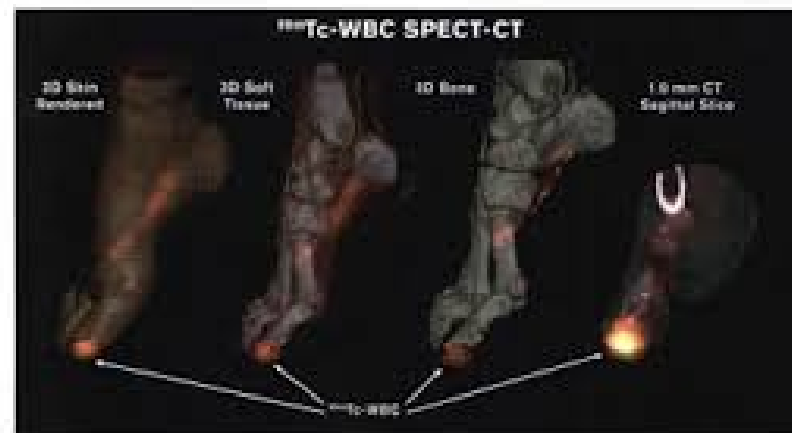
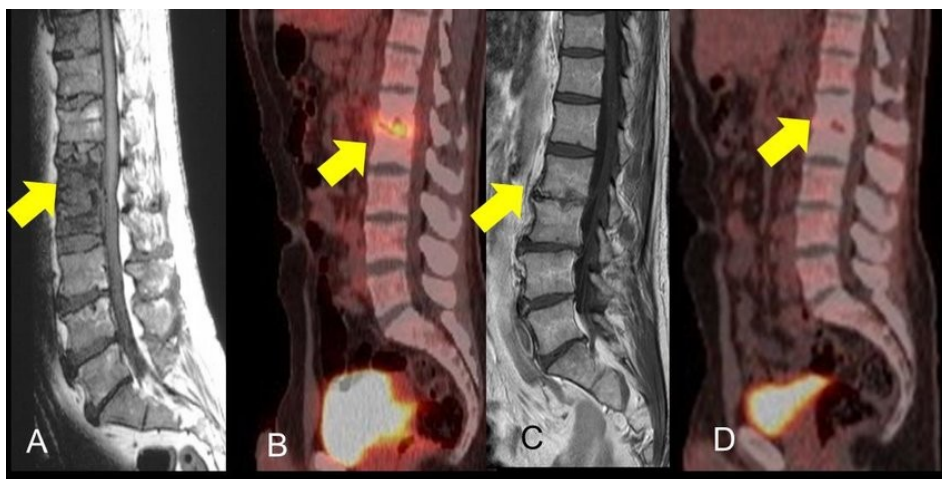


Figure 1—^{99m}Tc-WBC SPECT/CT hybrid image of diabetic foot with osteomyelitis of first digit terminal tuft. Extent, depth, severity, and bone involvement of infection were not clinically apparent. Hybrid image CSI score was 6. (A high-quality digital representation of this figure is available in the online issue.)

→ cílem pojmenovat stav jako „sepsé“ a rychle stratifikovat riziko pacienta

→ některé projevy alterace hemodynamiky a tkáňové perfuze u těžkých infekcí – hodnotitelné i klinicky (kůže, periferní tkáň):

1) Mramoráž (livedo reticularis, mottled skin)

→ skvrnité změny barvy kůže, **často na DKK** (kolena), také v oblasti prstů rukou a nohou, v oblasti **ušních boltců**...

→ velikost postižené oblasti od kolen do periferie koreluje s mortalitou (skóre 0-6)

2) Opožděný kapilární návrat

→ rychlost obnovení **prokrvení nehtového lůžka na rukách** po jeho 5ti sekundovém stlačení, hraniční hodnoty **2,5-4,5 s**

→ koreluje se závažností org. dysfunkce, predikuje mortalitu

3) „Chladná akra“

→ teplotní rozdíl **mezi prsty a předloktím** (subjektivní či exaktně změřený)

→ rozdíl > 4 °C je známkou významné **periferní vasokonstrikce**

Diagnostika – orgánová dysfunkce



QSOFA

Hypotension
Systolic BP
<100 mmHg

Altered
Mental
Status

Tachypnea
RR >22/Min

Score of ≥ 2 Criteria Suggests a Greater Risk of a Poor Outcome

4) Koncentrace sérového laktátu

- nejdůležitější marker **metabolického buněčného stresu**
- vzniká při **anaerobní glykolýze** přeměnou pyruvátu pomocí LD
- při sepsi – adrenergní stresová odpověď, vystupňovaná glykolýza převyšující oxidativní kapacitu mitochondrií, současně poškození endotelu, poruchy mikrocirkulace, tkáňová hypoxie → **laktátová acidóza**

- už hodnoty **2,1-3,9 mmol/l** spojeny s vyšší mortalitou, **riziko strmě stoupá při hodnotě > 4 mmol/l**, normální hladina je relativní zárukou fyziologické rezervy
- význam u pacientů s tzv. „**utajeným šokem**“ - normotenzní pacienti, bez známek akut. orgánové dysfunkce, **elevace laktátu je společně s hypertermií** silným prediktorem časného rozvoje septického šoku (do 72 hod)
- jednoduché vyšetření žilní krve spolu s ABR – **POCT (nutné rychlé zpracování)**

Patofyziologické aspekty sepse

→ ve většině případů infekcí je imunitní, hormonální a metabolická odpověď organismu přiměřená, spolu s ATB terapií dojde k vyléčení infekce

→ někdy interakce mezi patogenem a hostitelem vyvolá nepřiměřenou a deregulovanou odpověď → infekce se mění v sepsi

Problém sepse: zánětlivá reakce je generalizovaná !
prozánětlivé cytokiny v celém krevním řečišti

Pyogenní zánětlivá reakce

- vazodilatace
- ↑ permeabilita kapilár
- aktivace hemokoagulace



Generalizace

- hypotenze
- intersticiální edém
- DIC



Metabolické změny za sepse

Infekce: standardní boj s bakteriemi

- poškození membrán (lysozym, komplement)
- ztráta ohraničení bakteriálních buněk
- ztráta membránového potenciálu → výpadek energie
- fagocytóza (s pomocí komplementu či protilátek)

Sepse: vystupňovaný boj, i za cenu sebepoškození

- zablokování metabolických drah (zdroje energie):
 - **kompetice o ionty železa** (nutné pro dýchací řetězce)
 - zablokování dýchacích řetězců

Horečka

- univerzální reakce na jakoukoli celkovou infekci (nejen sepsi)
- **žádoucí reakce: vyšší teplota inhibuje množení řady bakterií a virů, má i význam signalizační – zvyšuje tvorbu protilátek a stimuluje fagocytózu**

- Infikované ještěrky v teple přežijí, v chladu zahynou
- Králíci s infekcí, léčení antipyretiky, mají vyšší smrtnost
- Podávání antipyretik u lidí prodlužuje trvání chřipky

Patofyziologické aspekty sepse

Boj o železo

→ Fe je růstovým faktorem řady mikrobů

→ protiinfekční imunita „uklízí“ ionty Fe do bezpečí (mimo dosah bakterií)

bakterie

organismus

hemolysiny → **ERY**



Hb → haptoglobin

hem → hemopexin

siderofory ← - - - - **Fe** → transferin

→ při aktivní infekci nelze léčit anémii podáváním přípravků obsahujících Fe

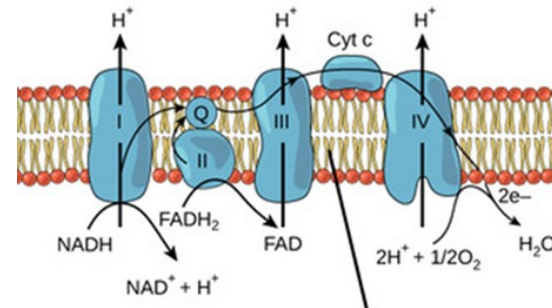
→ **nutná substituce transfúzemi (deleukotizované erymasy)**

Patofyziologické aspekty sepse

Blokáda dýchacích řetězců bakterií (hypotéza)

→ většina patogenních bakterií má **aerobní metabolismus**
různé živiny → acetyl-CoA → Krebsův cyklus → NADH, FADH₂

Membrána → iontové rozhraní
Protonový gradient → zdroj ATP



→ při sepsi organismus produkuje **látky inhibující cytochromy**
→ tím brání bakteriím využívat nejefektivnější zdroj energie, ale současně **blokuje funkci vlastních mitochondrií!**

Nepřímé důkazy:

- Poškození mitochondrií za sepse bylo prokázáno (cardiodepressant factor)
- Komplexní metabolické změny, k nimž během sepse dochází, lze vysvětlit výpadkem funkce mitochondrií
- Lze takto vysvětlit i **vznik multiorgánového selhávání** (MODS, MOF) a také rozvoj polyneuromyopatie jako následku sepse

Patofyziologické aspekty sepse



Metabolické změny během sepse

→ **energetický výdej při sepsi ≈ těžká fyzická práce!**

→ závažná infekce znemožňuje běžné získávání potravy (sběr, lov), ale i trávicí pochody → **utilizace vnitřních zdrojů**

Zdroje energie pro hladovění (muž 80 kg):

játerní glykogen	(75 g)	4 hodiny
svalový glykogen	(150 g)	jen při práci
tělesný tuk	(15 kg)	90 dní
bílkoviny mobilizovat.	(6 kg)	15 dní

Lipidy se využívají jen v mitochondriích, a ty při sepsi nepracují

Jediným využitelným zdrojem energie jsou aminokyseliny → septický autokanibalismus (≈ 300 g bílkovin/den)

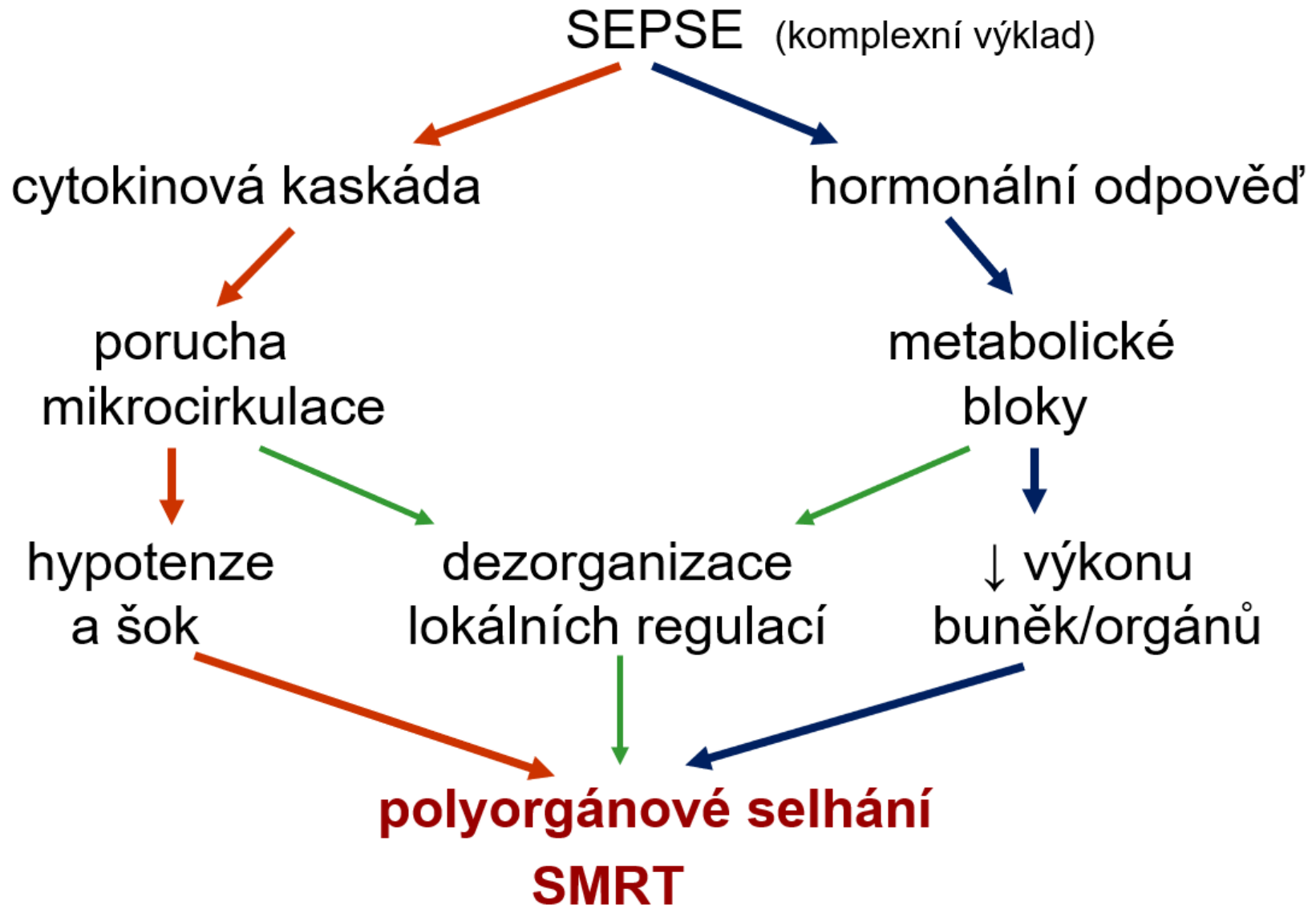
Potřeba aminokyselin je při sepsi extrémní:

→ zdroj energie

→ tvorba PMN, bílkovin akutní fáze zánětu, protilátek

→ regenerace poškozených tkání

Patofyziologické aspekty sepse



Terapeutické algoritmy sepse

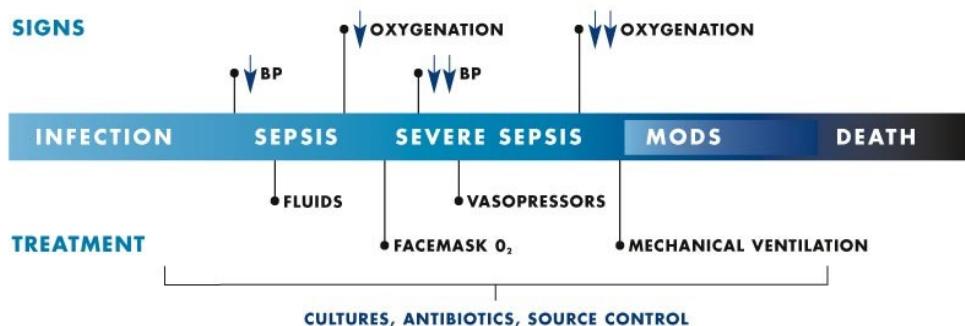


Sepse = „medical emergency“, urgentní stav vyžadující neodkladné zahájení terapie

Základní „trias léčby sepse“:

1. antimikrobiální léčba
2. kontrola zdroje infekce
3. tekutinová resuscitace

CONTINUUM OF THE INFECTIOUS PROCESS



→ význam rychlé terapeutické reakce
→ podání intravenózní ATB terapie **do 1 hodiny** u septického šoku i sepse

1) Antimikrobiální léčba

- užití **širokospektrých ATB**, jedno nebo více k pokrytí všech pravděpodobných agens
- dávkování **baktericidních ATB** na horní hranici (změny v distribučních objemech)

Při výběru ATB nutno zvážit:

- anatomickou lokalizaci infekce (ECT, ICT, krevní řečiště, kůže, kosti, CNS...)
- přítomnou poruchu imunity (splenektomie, HIV, neutropenií, přítomnost CVK/PMK)
- komorbidity (CHRI), **lékové interakce**, nežádoucí účinky, formu aplikace...
- **epidemiologickou anamnézu**: jestli se pacient nacházel v domácím prostředí/v nemocnici, poslední známá infekce nebo kolonizace, ATB podávané v posledních 3M

Při známém ložisku infekce je možno postupovat cíleněji:

- **močové, žlučové cesty** – předpokládáme **G- bakterie**
- **inf. endokarditidy**, ranné infekce, spondylitidy, osteomyelitidy > 80% **G+ etiologie**
- zvažovat i možnost **kvasinkové sepsse** – zejména u IS (neutropenie, chemoterapie, transplantování, prolongovaná hospitalizace na JIP...

ATB pro léčbu sepse

cidní

statická

**β LS, VAN
AGs, COL**

**FQs
RIF**

**MLs, LAs
TCs, COT** **AZI**

jen ECT

ECT+ICT

2) Kontrola zdroje infekce

→ odstranění **infekčního fokusu** (jeli známý a dostupný): drenáž abscesu, odstranění infikované nekrotické tkáně, chirurgická revize...

→ odstranění potencionálně **infikovaných invazivních vstupů** (CVK, PMK)

→ zvažovat možnost **infekce cizích materiálů** (elektrody ICD, implantáty...)

→ také léčba neutropenií (G-CSF), odstranění poruch přirozených bariér

→ přítomnost ložiska nepředpokládáme pouze u **perakutně probíhajících sepsí** způsobených opouzdřenými kmeny, především u meningokoková sepse, OPSI

→ u infekcí *Staphylococcus aureus* předpokládáme **ložisko vždy**, dochází i ke vzniku sekundárních ložisek **hematogenním rozsevem** (infekční endokarditida, abscedující pneumonie, endarteritida, osteomyelitida, abscesy, spondylodiscitida...)

3) Tekutinová resuscitace

→ iniciální tekutinová resuscitace při **hypotenzi** nebo **laktátu > 4 mmol/l**

30 ml/kg balancovaných krystaloidů v prvních 3 hodinách

→ poskytně čas pro získání dalších informací o pacientovi, odběry atd.

→ většina pacientů potřebuje další podání tekutin – řídí se dle **opakovaného zhodnocení stavu** (např. 150 ml/hod. krystaloidů), **koloidy?**

Reassessment zahrnuje – krevní tlak, SF, saturaci kyslíkem, dechovou frekvenci, teplotu, výdej moči, CVT, parametry hemodynamiky...

Pokud podání tekutin nevede ke stabilizaci oběhu → **VAZOPRESORY**

→ časná podpora oběhu **katecholaminy** u sepse s hypotenzí = lepší prognóza

→ lékem volby **noradrenalin**, refrakterní hypotenze → do komb. **vasopresin**

→ dávkování dle **MAP (ideálně > 70 mmHg)**, u hypertoniků více!

→ monitorace EKG (arytmie), arteriální kanyla (iBP), hodinová diuréza, CVT...

Kortikosteroidy

- vždy u **kortikodependentních pacientů** a u pacientů s adrenální dysfunkcí
- u hypotenze nereagující na tekutinovou resuscitaci a vazopresory (zvyšují účinek katecholaminů na perif. tkáně)
- **hydrocortison 200 – 300mg/den** (bolusově x kontinuálně)

Profylaxe TEN

- nízkomolekulární hepariny (LMWH)
- u oběhové nestability, vysokých dávek vazopresorů → **kontinuální i.v. podání**

Profylaxe stresového vředu gastroduodena

- **inhibitory protonové pumpy**, antagonisté H2 receptorů

Časná enterální výživa, mikronutrienty, suplementace P, vit. C a B1...

Fyzioterapie, ergoterapie, bazální stimulace, péče o chronické rány, dekubity...

- ✓ žena, 64 let, **v OA st.p. transplantaci jater** pro PBC r. 2014, DM 2. typu na IIR, chron. ICHS, CHRI, hypotyreóza, st.p. ischem. CMP r. 2018, st.p. vir. hep. B...
- ✓ v medikaci imunosuprese Advagraf 0,5mg/den (tacrolimus)
- ✓ přijata primárně na okresní internu pro nově vzniklý otok LDK, bolestivost, erytém, postupně tmavý až lividní, chirurgem vyloučen akut. tepenný uzávěr, ATB terapie nezahajována, bolesti tlumeny opioidy, lucidní, chodící, afebrilní
- ✓ vstupně lab. Hgb 92, **PLT 61**, INR 1,73, **CRP 31**, **PCT 13,2**, urea 38, kreat. 238 (pancytopenie dlouhodobě)
- ✓ přeložena ad KICH jako **susp. erysipel LDK** u imunokompromitované pacientky
- ✓ vstupně obj. TK 100/50, SF 85/min, DF 16/min, přijata na standardní oddělení, pro silné bolesti LDK doplňován Doppler žil a tepen, RTG kyčle, další fokusy RTG S+P, UZ břicha – bez význam. patologie, na LDK bez abscesu, tepny průchozí, bez HŽT
- ✓ zahájena ATB terapie **klindamycinem i.v.**, krystaloidy, analgetika

Kazuistika 1



VÝSLEDEK VYŠETŘENÍ Z HEMATOLOGIE

Pacient:
Datum a čas odběru: 29.01.2019 12:50 Termin: S

Vyšetření	Hodn. Výsl.	Jedn.	Meze/koment.
Leukocyty	<.>	5.780 10 ⁹ /l	(4 - 10)
Erytrocyty	<V>	2.72 10 ¹² /l	(3.8 - 5.2)
Hemoglobin	<V>	84.0 g/l	(120 - 160)
Hematokrit	<V>	0.260 l/l	(0.35 - 0.46)
Střední objem ERY	<.>	94.9 fL	(84 - 96)
Trombocyty	<V>	75.0 10 ⁹ /l	(150 - 400)
Množství HGB v ERY	<.>	30.9 pg	(28 - 34)
Koncentr. HGB v ERY	<.>	326.0 g/l	(320 - 360)
Střední objem trombo	<.>	10.40 fl	(7.8 - 11)
Šíře distribuce ERY	<V>	18.0 %	(10 - 15.2)
Neutrofilů %	<V>	83.30 %	(45 - 70)
Lymfocytů %	<V>	9.30 %	(20 - 45)
Monocytů %	<.>	7.10 %	(2 - 12)
Eosinofilů %	<.>	0.00 %	(0 - 5)
Basofilů %	<.>	0.30 %	(0 - 2)
Neutrofilů (absolutn	<.>	4.81 10 ⁹ /l	(2 - 7)
Lymfocytů (absolutní	<V>	0.54 10 ⁹ /l	(0.8 - 4)
Monocytů (absolutní	<.>	0.41 10 ⁹ /l	(0.08 - 1.2)
Eosinofilů (absolutn	<.>	0.00 10 ⁹ /l	(0 - 0.5)
Basofilů (absolutní	<.>	0.02 10 ⁹ /l	(0 - 0.2)
Normoblasty	<.>	0.00 10 ⁹ /l	(0 - 0)
Normoblasty/100WBC	<.>	0.00 /100WBC	(0 - 0)
Hlášení analyzátoru-	< >		Left Shift susp.

VÝSLEDEK VYŠETŘENÍ Z BIOCHEMIE

Pacient:
Datum a čas odběru: 29.01.2019 12:46 Materiál: Termin: S

Vyšetření	Hodn. Výsl.	Jedn.	Text. výsl.	Meze
Urea	<V>	35.8 mmol/l		(2.8 - 8.1)
Kreat.	<V>	213 umol/l		(45 - 84)
CKD-EPI	<L>	0.34 ml/s		(1 - 2.4)
Na	<.>	138 mmol/l		(136 - 145)
K	<.>	4.0 mmol/l		(3.5 - 5.1)
Cl	<.>	104 mmol/l		(98 - 107)
Ca	<L>	2.03 mmol/l		(2.15 - 2.55)
P	<.>	1.19 mmol/l		(0.81 - 1.45)
Mg	<.>	0.93 mmol/l		(0.66 - 1.07)
Bi-celk.	<H>	38.1 umol/l		(2 - 21)
ALT	<.>	0.44 ukat/l		(0.25 - 0.58)
AST	<H>	1.12 ukat/l		(0.17 - 0.6)
GGT	<H>	1.44 ukat/l		(0.08 - 0.6)
ALP	<.>	1.65 ukat/l		(0.58 - 1.74)
CK	<V>	15.58 ukat/l		(0.33 - 3.01)
Myoglob.	<V>	1672.0 ug/l		(25 - 58)
CB	<V>	49.1 g/l		(64 - 83)
Albumin	<L>	23.2 g/l		(35 - 52)
Glukóza	<.>	5.6 mmol/l		(4.1 - 5.6)
CRP	<V>	54.6 mg/l		(0 - 5)
Prokalc.	<V>	13.20 ng/ml		(0 - 0.5)

Kazuistika 1



- ✓ první den hospitalizace během noční služby – **hemateméza** – překlad na JIP, akutní GFS: Mallory-Weissův syndrom, stigmata po krvácení, esofagitida, JV I. st., dop. úprava koagulopatie, substituce EBR, PPI, hemostyptika...
- ✓ po návratu z GFS somnolence, GCS 14, hypotenzní 70/40, hyposaturace, pokračuje ATB Klindamycin, úprava koagulopatie (Ocplex, ČZP, EBD, antitrombin), kont. PPI, hemostyptika, krystaloidy
- ✓ druhý den ráno progrese poruchy vědomí, GCS 8, **těžká hypotenze, anurie, desaturace**
- ✓ **OTI a UPV**, podpora oběhu vazopresory – komb. **noradrenalin + terlipressin**, bolusově krystaloidy + Gelaspan
- ✓ V ABR – těžká **metabolická acidóza, vysoký laktát**, opak. podávání bikarbonát (bez efektu)

VÝSLEDEK VÝŠETŘENÍ Z BIOCHEMIE

Pacient:			
Datum a čas odběru:	30.01.2019 08:51	Materiál:	Termin: S
Výšetřeni	Hodn.Výsl.	Jedn.	Text. výsl. Meze
B(a)pH	<V>	6.82	(7.35 - 7.45)
B(a)pCO2	<.>	5.8 kPa	(4.6 - 6)
B(a)pO2	<V>	25.6 kPa	(8.7 - 13.3)
B(a)HCO3	<V>	7.0 mmol/l	(22 - 26)
B(a)BD-	<V>	-26.7 mmol/l	(0 - 3)
B(a)sO2	<.>	0.980	(0.919 - 0.985)
B(a)Hb	<L>	119 g/l	(120 - 160)
Hct (a/k)	< >	0.37	(-)
B(a)COHb	<.>	0.009	(0 - 0.015)
B(a)MeHb	<H>	0.012	(0 - 0.01)
B(a)Ca2+	< >	1.11 mmol/l	(-)
B(a)CapH	< >	mmol/l	nelze vypočítat (1.12 - 1.32)
B-Na	<.>	136 mmol/l	(135 - 144)
B-K	<.>	4.2 mmol/l	(3.5 - 5.1)
B-Cl	<H>	110 mmol/l	(94 - 108)
B-laktát	<V>	11.60 mmol/l	(0.5 - 2.2)
B-gluk.	<H>	7.20 mmol/l	(3.9 - 5.6)
Teplota	< >	37.0 stupeň C	(-)
POCT	< >	:	(-)

Kazuistika 1



- ✓ z **hemokultur hlášeny 3x G negat. tyčky** – změna ATB terapie na **meropenem + amikacin**, na LDK mramoráž, hematomy, hemoragické buly
- ✓ kontrolní RTG hrudníku po OTI a kanylaci CVK - nehomogenní konsolidace bilat, dif. dg. možné i **ARDS**
- ✓ pro trvající oběhovou nestabilitu, těžkou MAc a anurii (v terénu CHRI) překlad ad KARIM, zahájena **CVVHD**
- ✓ **exitus letalis** necelých 24 hodin od přijetí pod obrazem **refrakterního septického šoku**, pitva neindikována
- ✓ v moči a HMK průkaz **E. coli, citlivá na běžná ATB** (v anam. pacientky opakované uroinfekty etiol. *E. coli*...)

Datum a čas odběru: 29.1.2019 12:18

Datum a čas vytvoření výsledku: 1.1.0001 00:00

Text výsledku:

TEXT:

Odběr : 29.1.2019

Komentář : periferie, čas-13:00 -II.

Vyšetření: Kultivač.vyš.autom.syst.-anar. - Hemokultura

Aerobní kultivace:

Nález: *Escherichia coli* haemolytické

Stanovení kvalitativní citlivosti na antibiotika:

ampicilin.....C	ceftazidim/avibactam.....C
piper./tazobact. (Tazocin)..C	ceftarolin.....C
Augmentin, Unasyn.....C	cefepim (Maxipim).....C
chloramfenikol.....C	ciprofloxacin.....C
tetracyklin.....C	kolistin.....C
tigecyklin (Tygacil).....C	gentamicin.....C
cotrimoxazol.....C	amikacin.....C
cefuroxim (Zinacef, Zinnat)..C	ertapenem.....C
cefotaxim (Claforan).....C	meropenem.....C
ceftazidim (Fortum).....C	

Anaerobní kultivace:

Nález: Nevyrostly žádné mikroby.



- muž, 37 let, v pubertě došetřován na hematologii pro **trombocytopenii, leukopenii, hypersplenismus**, zn. portální hypertenze, malignita neprokázána
- **7/2004 splenektomie** (řešení trombocytopenie, histolog. vyš. sleziny, peroperační biopsie jater), uzavřeno jako idiopatická portální hypertenze, **na hematologické kontroly dále nechodil**, očkovaný jen dle kalendáře u PLDD
- 3/2017 od ranních hodin **zvracení, průjem**, zimnice, třesavka, **febrilie 40 °C**
- v 14:30 vyš. na **LSPP**, podány antipyretika, Torecan, susp. akut. gastroenteritis, odeslán domů
- v 20:20 dovezen rodinou na příjmovou ambulanci pro zhoršení stavu, trvajících **febrilie, somnolence, nově petechie na obličeji + trupu**

- ✓ při příjmu: SF 134/min (SR), **TK neměřitelný**, DF 30/min, TT 38,8°C, sat.O₂ 91 %, GCS 3-5-6
- ✓ spontánně ventilující, centralizace oběhu, petechie na obličeji a trupu, **mapovité lividní skvrny na břiše**

KO	Leuko 14,3 3,4 (8%T)	Ery: 5,15 2,3	Hb: 165 76	HTK: 0,532 0,219	Tromb: 12 23		
Biochemie	CRP: 14 12	PCT: víc jak 100	Laktat: 16,66	AST:28,55 ALT:22,84	Urea:8,1	Kreat:342	Glyk: 1,5 6,4
hemokoagulace	APTT víc jak 200	APTTR nelze	PT víc jak 120	PT-R nelze	Trombinový test víc jak 120	Fbg nelze 0,84	INR 10..2,9
moč	pH:5,0	Bílč: l	Gluk:0	Ketol:3	Krev:3	UBG:0	Leuko : 232
kardiomarkery	LD- hemolýza	Myoglobin- 1415	CK-5,2..4,8	Troponin- 606	BNP-968	AST-28,55	ALT-22,84

- zajištěny žilní vstupy, **tekutinová resuscitace krystaloidy**, oxygenoterapie
- pro prac. dg. IMO podán **Ceftriaxon 4 g i.v., Dexamed 16 mg i.v.**, podpora oběhu **noradrenalinem**, ARO konzílium – **OTI, UPV, analgosedace**
- následně bradykardie, **na EKG ischemické změny s ST-T elevacemi V1-V6,I,II,aVL (hodnoceny jako sekundární v rámci šokového stavu)**
- transport ad KARIM, ATB terapie **Ceftriaxon + Meropenem**, komplexní resuscitační péče, kortikoidy, krevní deriváty, kont. LMWH, krystaloidy + koloidy...
- v 1:30 hod. v noci oběhová nestabilita, bradykardie, dle bed-side TTE **hypokineza obou komor**, inotropní podpora dobutaminem s malým efektem
- V 1:45 hod. KPCR pro oběhovou zástavu, **asystolii**, podáno 9 mg adranalinu, isoprenalin, dobutamin, noradrenalin, zvažováno ECMO
- po 45 min KPCR ukončena, **exitus letalis (5 hodin po přijetí do nemocnice!)**
- hemokultivace: **Streptococcus pneumoniae** sérotyp 6C → **dg. OPSI/OPSS**

Preventivní opatření



→ prevence infekcí zatížených vysokým **rizikem progresu do sepse**

Péče o pacienty po splenektomii (očkování, ATB profylaxe)

→ slezina má důležitou funkci v záchytu a eliminaci v oběhu cirkulujících **opouzdřených bakterií** (opsonizace prostřednictvím IgM protilátek produkovanými paměťovými B lymfocyty přímo ve slezině)

→ pac. s **hyposplenismem/asplenií** jsou zatíženi vysokým rizikem závažných infekcí vyvolaných pneumokoky, hemofilem, meningokoky (také malárie, babesióza)

→ **OPSI (Overwhelming post-splenectomy Infection)**

→ **OPSS (Overwhelming post-splenectomy Sepsis)**

Typ vakcíny:	Doporučené přípravky:
vakcína proti pneumokokovým onemocněním	Prevenar 13 [®] , (Pneumovax [®])
vakcína proti meningokokovým onemocněním	proti séroskupině A, C, W, Y: Menveo [®] nebo Nimenrix [®] proti séroskupině B: Bexsero [®] nebo Trumenba [®]
vakcína proti <i>Haemophilus influenzae b</i>	Hiberix [®]
vakcína proti chřipce	Vaxigrip Tetra [®] , Influvac Tetra [®]

Pohotovostní ATB terapie (cefuroxim, amoxicilin/klavulonát, moxifloxacin) → balení ATB vydáno pacientovi pro případ febrilií a nemožnosti vyhledat lékaře

Klíčové body na závěr



- 1) sepse = „**medical emergency**“, stav vyžadující neodkladné zahájení diagnostických a terapeutických výkonů, včetně směřování pacienta
- 2) pacient může být nemocnější, než vypadá
- 3) při nově vzniklé poruše orgánových funkcí → **vždy zvažovat infekci**
- 4) při neočekávaném náhlém **zhoršení stavu** → podezření na sepsi, bez ohledu na naplnění kritérií definice sepse (zhoršení stavu pacientů na odd.)
- 5) sepse může být modifikována preexistující akutní nemocí, chronickými komorbiditami, medikací...

Klíčové body na závěr



- 6) **sepsis-3** = potvrzení infekce + posouzení org. dysfunkce + rozpoznání hypotenze
- 7) triáž pac. se susp. sepsi: **qSOFA + známky perif. hypoperfuze + laktát**
- 8) **hypotenze** – podceňovaný faktor v úvodním vyhodnocení stavu pacienta, pozdní korekce hypotenze je silný nezávislým faktorem mortality
- 9) podezření na sepsi – aktivace procesu **standardní oddělení → JIP**, příjmová ambulance → OUP, lékař oddělení → intenzivista
- 10) **Neztrácet čas**, čím dříve zahájena adekvátní terapie, tím lepší prognóza



Děkuji za pozornost

stebel.roman@fnbrno.cz