

## **Sekundární imunodeficity**

Na rozdíl od primárních, které jsou geneticky podmíněné a vzácné, sekundární imunodeficity se vyskytují často a mají různé příčiny. V celosvětovém měřítku jsou hlavními příčinami HIV, podvýživa a parazitózy. Ve vyspělých zemích mezi příčinami dominují operace a pooperační stavy, nádorová onemocnění i jejich léčba ozařováním a chemoterapií, imunosupresivní léčba autoimunit a posttransplantační, infekce, které mají imunosupresivní vliv (spalničky, zarděnky, chřipka aj.), popáleniny, poruchy výživy ve smyslu anorexie nebo některých extrémních způsobů stravování.

### **1. Poruchy primárních a sekundárních lymfatických orgánů**

#### **Poruchy kostní dřeně (dřeňové dysfunkce)**

Vlivem vnějších činitelů (cytopatické působení virů, toxicita lékových metabolitů nebo chemikálií, ozařování, infiltrace maligními buňkami, imunologická destrukce a další) dochází k poruše krvetvorby a výsledkem jsou pancytopenie (nedostatek všech krevních elementů) nebo selektivní cytopenie: anemie, trombocytopenie, neutropenie, lymfopenie. Anemie je zde chápána jako snížený počet erytrocytů, obecně však anemie znamená nedostatek hemoglobinu a tím sníženou schopnost vázat kyslík. Může nastat případ, že erytrocytů je normální počet, ale je v nich nízký obsah Hb. Snížený počet erytrocytů nemá přímý dopad na imunitní systém, ale je snadno detekovatelný - může tak upozornit na nějaký problém v kostní dřeni ještě před tím, než by se projevil na bílých krvinkách. Ze selektivních cytopenií jsou trombocytopenie a neutropenie nejvíce závažné emergentní stavy, které se řeší podáním tzv. náplavů, tedy separovaných trombo nebo neu. U neutropenií působí problém pokles už pod 1 000 neu/ $\mu$ l, který je spojený s 20% rizikem život ohrožující infekce. Pod 500 neu/ $\mu$ l je toto riziko 50% a pod 100 neu/ $\mu$ l už 100% a to v řádu hodin, maximálně dnů od vzniku. Při léčbě se používá GM-CSF, který ale může pomoci jen pokud jsou v dřeni přítomné prekurzory. V případech imunologické destrukce prekurzorů paradoxně mohou pomoci kortikoidy nebo jiná imunosuprese. U plánovaných výkonů (ozářky, chemoterapie) lze předem odebrat pacientovy kmenové buňky, nastimulovat je a po léčbě vrátit zpět.

Pojem aplastická anemie označuje tzv. dřeňový útlum, kdy dochází k destrukci raných prekurzorů a dřeň je tzv. prázdná, málo buněčná.

Perniciózní anemie má imunologický mechanismus vzniku – tvoří se autoprotilátky proti parietálním buňkám v žlázkách žaludku. Tyto buňky označované v češtině jako krycí buňky tvoří HCl a zajišťují produkci tzv. intrinsic faktoru který zajišťuje vstřebávání vitamínu B12. Tento vitamín je potřebný pro proliferaci buněk, proto tkáň s vysokou proliferací jako je KD jsou jeho nedostatkem silně zasaženy.

Mezi typy anémií dále patří Fanconiho anémie, což je vrozená porucha oprav DNA, doprovázená poruchami vývoje skeletu, kůže a krvetvorby. A dále sideropenická anemie z nedostatku železa.

Kostní dřeň může být postižena také hemofagocytujícími syndromy (uvedeny i jako primární buněčný a kombinovaný imunodeficit) a sekundárně se pak vyvíjí poruchy z nedostatku krevních buněk. Jedná se o nadměrnou aktivitu T lymfocytů a makrofágů, které fagocytují

erythrocyty, ale mohou fagocytovat i prekursory v dřeni a ta je pak málo buněčná. Nejvýrazněji se to projeví na buňkách červené řady.

Myelodysplastické syndromy: zde dochází k množení patologických klonů buněk, dřev je v mikroskopu bohatá na buňky, ale krvetvorba je neefektivní a může vést k periferním cytopeniím.

Klasifikace popsaných poruch je trochu obtížná. Ne všechny mají jednoznačně vnější příčinu, některé vznikají na základě genetické poruchy, potom mají blíže k primárním deficitům, ale jejich vliv se zase sekundárně může projevat třeba útlumem dřevě a cytopenií.

### **Poruchy thymu**

Brzlík podléhá fyziologické involuci a poklesu funkce, nicméně určitý podíl na udržování tolerance T lymfocytů zůstává pravděpodobně zachován. Při transplantacích kostní dřevě bylo zjištěno, že se stoupajícím věkem pacienta stoupá riziko GvH reakce. To dokládá, že involuce skutečně probíhá. Za GvH reakci jsou zodpovědné dárcovy lymfocyty, které zřejmě se stoupajícím věkem příjemce nejsou adekvátně školeny v involujícím thymu a nejsou ke tkáním příjemce dostatečně tolerantní. Ale na druhou stranu bylo zjištěno, že po thymektomii (třeba kvůli úrazu) nastává vyšší riziko rozvoje autoimunit. To by zase znamenalo, že thymus je aktivní i ve vyšším věku a po jeho odstranění udržování tolerance vázne. Také u pacientů s buněčnými imunodeficity, kteří mají postižený thymus a je u nich provedena transplantace KD, tak thymus zpravidla „doroste“ a zlepši se jeho funkčnost. Čili vzájemná interakce thymocytů a thymické tkáně je důležitá pro správné fungování.

Příčiny, které mohou vést k dysfunkci thymu jsou různorodé: vysoké dávky kortikoidů, ozařování nebo thymektomie (někdy jako forma imunosupresivní léčby nebo z důvodu nádorového onemocnění thymu samotného), úrazy a následná nutnost thymektomie, infekce HIV a další. Pacienti po thymektomii normálně žijí, postupně se vyvíjí lymfopenie, hrozí buněčná imunodeficience nebo autoimunitní onemocnění. Ročně je v ČR provedeno cca 100 thymektomií. Léčba dysfunkcí je komplikovaná, dříve se zkoušely extrakty thymické tkáně, ale nebyly moc účinné, nyní se spíše zkoumá využití stimulačních cytokinů (IL-7).

### **Poruchy sleziny**

Slezina působí hlavně jako „filtr krve“, důležitá je v tomto ohledu při bakterémiích. Do dvou let věku dítěte má slezina sníženou funkci a také po transplantaci KD je funkce snížena až po několik let. Existují i případy vrozeného asplenismu (slezina chybí). To se obvykle rozpozná až při náhlé vzniklé sepsi u dítěte. Hyposplenismus (snížená funkce) je obvyklý při dlouhodobé parenterální výživě (přes infuze) a také při AIDS. Splenektomie (odstranění) se provádí nejčastěji v důsledku poranění (autonehody – slezina obsahuje velké množství krve, při rupturách pouzdra hrozí silné krvácení do břicha, časté jsou také hematomy ve slezině po úrazech). Ročně se u nás splenektomie provádí v nízkých stovkách případů.

Projevy snížené funkce jsou těžké infekce, pneumonie, sepse, meningitidy. Sepse mohou mít velmi rychlý nástup (fulminantní), proto pacienti zpravidla mají u sebe antibiotika a jsou poučeni o jejich rychlém nasazení ještě než se dostanou k lékaři.

Fyziologicky je u sleziny důležitá přítomnost velkého počtu lektinů na slezinných Mf. Tyto Mf díky anatomickému uspořádání tkáně zůstávají dlouho v kontaktu s případnými bakteriemi, které zase mají na svém povrchu sacharidové molekuly (zejména opouzdřené bakterie – ty slezina nejlépe vychytává). Narušení tohoto procesu letino-sacharidových interakcí zvyšuje riziko sepse. Dále je důležitá tvorba protilátek po průchodu antigenů z krve folikuly bílé pulpy. Toto u poruch sleziny taky vážne na rozdíl od antigenů vstupujících jinými cestami, např. přes podkoží, v tomto případě tvorba protilátek probíhá v uzlinách a je v pořádku. Při poruše sleziny dochází také ke změnám v počtu lymfocytů – ubývá CD4. U pacientů se doporučuje očkovat nad rámec očkovacího kalendáře, hlavně proti pneumokokům, meningokokům, vybavit je ATB pro nouzové použití.

## **2. Imunodeficity v důsledku poruchy periferních leukocytů**

Rozumí se poruchy v počtu a/nebo funkci periferních leukocytů, zejména neutrofilů a lymfocytů. Příčiny těchto poruch mohou být opět různorodé. Na centrální úrovni to může být obecně útlum KD. V periférii potom mohou být tyto buňky ovlivněny autoprotilátkami, které mohou interferovat s funkčností buněk nebo se účastnit jejich destrukce mechanismem cytotoxicity závislé na protilátkách ACDC. Dále se mohou uplatňovat toxické metabolity při různých chorobách (např. jaterních), exogenní toxiny, viry a další. Pokud dochází ke snížení počtu buněk, je diagnóza snazší, při poruchách funkce stav často uniká diagnóze.

Neutrofilů: autoprotilátky proti neutrofilům se mohou vázat na membránové struktury (potom fungují jako opsoniny a neutrofil je následně zničen mechanismem ACDC, fagocytózou nebo komplemtem), nebo na cytoplasmatické komponenty (laktoferin, myeloperoxidáza, elastáza, složky arzuofilních granulí aj). Otázkou je, jak se protilátky dostanou k strukturám v cytoplasmě. Buď jsou tyto struktury translokovány na membránu (pak je obvykle vliv protilátek stimulační, např. zvýšená tvorba RKM) nebo protilátky pronikají dovnitř buněk a působí na dané komponenty spíše inhibičně. Na procesy translokace má vliv cytokinové prostředí, např. TNF. Protilátky mohou popsánymi mechanismy ovlivňovat nejen zralé neutrofilů, ale také prekursorů a způsobovat tak poruchy jejich vyžívání.

Lymfocyty: protilátky proti lymfocytům se mohou objevovat při infekcích (mononukleóza, spalničky, chřipka, při malignitách, po opakovaných těhotenstvích, transfúziích, transplantacích, při autoimunitách) a mohou podobně jako u neutrofilů způsobovat destrukce buněk nebo funkční změny a navíc indukovat apoptózu. Jejich detekce je komplikovaná, protože jsou v nízkých titrech a navíc vázány na lymfocyty. Na druhou stranu se monoklonální Ab proti znakům na lymfocytech využívají i terapeuticky při posttransplantační léčbě nebo léčbě autoimunitních nemocí (Ab proti CD3, CD4 aj.).

Kromě protilátek mohou být leukocyty ovlivňovány i jinými faktory: imunokomplexy – působí na neutrofilů, vážou se na FcR nebo C3 receptor a pak jsou neutrofilů vychytávány ve slezině, nebo IMK mohou aktivovat komplement a tak je neutrofil zničen. Dále se mohou uplatňovat i kryoglobuliny (ve třídě IgM a IgG, příčina tvorby někdy neznámá, precipitují při nižších teplotách v okrajových částech těla) nebo paraprotein, který ovlivňuje chemotaxi neutrofilů (typicky při cirhóze jater).

Dysbalance cytokinů mohou také významně ovlivňovat periferní leukocyty.

Terapie v popsáných případech může směřovat na potlačení tvorby protilátek (imunosuprese), nebo odstranění nežádoucích komponent z plasmy (plazmaferéza) nebo naopak posílení tvorby neutrofilů (GM-CSF).

### 3. Imunodeficiency v důsledku metabolických chorob

V této skupině se jedná hlavně o **chronické renální insuficience**, které vyžadují dialýzu. V ČR se to týká několika tisíc lidí a ze zdravotního i ekonomického hlediska je lepší transplantace než dlouhodobá dialýza. Při dialýze dochází ke komplexním poruchám IS a hrozí infekce, hlavně stafylokoky a mykobakterie, což je i častá příčina úmrtí. U dialyzovaných pacientů jsou postiženy hlavně polymorfonukleáry. Při kontaktu s dialyzační membránou se fagocyty mohou aktivovat stejně jako alternativní dráha komplementu. Aktivací se zvýší počet adhezivních molekul na povrchu fagocytů a po návratu do oběhu pacienta pak snáze adherují na endotel. Dochází tak k nepřirozeným výkyvům v počtech buněk a kolísání hladin cytokinů. Aktivované neutrofile produkují RKM v nadbytku a neadekvátně situaci a toto může způsobovat aterosklerotické změny na cévách – to je významná komplikace u dialyzovaných pacientů. Monocyty ve svých fagocytárních funkcích reagují podobně, navíc může u nich docházet k poruchám prezentace Ag a to se promítá do fungování buněčné imunity (ty mykobakterie proto). Lymfocyty jsou dialýzou postiženy nejméně.

V rámci prevence a léčby se pacientům podává erythropoetin (u renálních selhání se vyskytují anemie kvůli nedostatku erythropoetinu, který vzniká v ledvinách) a vitamín D, což může ISu pomoci. Dalším faktorem je zvýšení biokompatibility membrán. Celkově je největším nebezpečím pro dialyzované pacienty riziko předčasné aterosklerózy a infekce.

**Při poruchách jaterních funkcí** je z hlediska IS třeba myslet na to, že játra produkují celou řadu sérových faktorů s imunitním významem: složky komplementu, proteiny akutní fáze zánětu, faktory srážení kaskády. Při poruše jater dochází často ke splenomegalii, kdy se ve slezině hromadí krevní buňky a ty pak chybí v oběhu. Obecně mohou být narušeny srážecí mechanismy a průběh zánětu (chybí C3 a C4 a proteiny akutní fáze). Pojem „zvýšené jaterní testy“ znamená vyšší koncentraci jaterních enzymů v séru, které tam normálně být nemají nebo jen ve velmi malých množstvích. Jejich vyplavení v cytoplasmě hepatocytů (ALT alaninaminotransferáza) nebo dokonce z mitochondrií hepatocytů (AST aspartátaminotransferáza) svědčí o destrukci hepatocytů.

**Diabetes mellitus** je další choroba, která může ovlivňovat IS. Všechny buňky trpí nedostatkem energie v důsledku nedostatečného přísunu glukózy. Zejména jsou na toto citlivé neutrofile. Více je postižena buněčná imunita (nespecifická i specifická), hladiny protilátek jsou dotčeny méně. Dochází k hnisavým zánětům kůže, plísnovým onemocněním a vzniku nehojících se ran.

### 4. Sekundární protilátkové imunodeficiency

Příčinou jsou ztráty Ig z plasmy (lepší prognóza, protože tvorba Ab na Ag podnět funguje) nebo snížená produkce Ig (horší, často nutná substituční Ig terapie na rozdíl od ztrát Ig). Ig se ztrácí nejčastěji přes ledviny, kdy z různých důvodů, nejčastěji diabetu, prochází membránou glomerulu. Nejsnáze prochází IgG, ostatní třídy mají molekuly větší. Dále mohou Ig mizet trávicím traktem např. u exudativní enteropatie, nebo přes porušený tělní povrch při popáleninách nebo při masivním krvácení. V těchto případech se ztrácí všechny třídy protilátek. Poruchy tvorby protilátek jsou nejčastěji způsobeny lymfoproliferativními onemocněními (lymfomy, plasmocytomy, chronické lymfatické leukemie). Projevy, diagnostika a léčba je podobná jako u primárních protilátkových imunodeficitů s tím, že je snaha o nalezení a řešení primární příčiny, která úbytku protilátek vede.

## **5. Imunodeficiencie v důsledku malnutrice a hypovitaminózy**

Úmrtí na infekce v důsledku malnutrice se celosvětově týkají desítek miliónů lidí ročně. Ve vyspělém světě souvisí tento problém spíše s poruchami výživy než s nedostatkem potravin. Poruchy výživy mohou být způsobeny anorexií, vegetariánstvím a jinými extrémními postupy, ale také redukčními dietami, toxikomanií, různými chorobami trávicího traktu (nespecifické střevní záněty aj.), dále u starých, nemohoucích nebo postižených osob nebo dlouhodobě nemocných ležících pacientů. Poruchy imunity při hladovění nastupují relativně pozdě a citlivější v tomto ohledu je nespecifická imunita, hlavně granulocyty. Protilátková imunita funguje nejdéle.

Stopové a další prvky v množstvích nutných pro zabezpečení imunitních funkcí většinou není problém v potravě získat. U osob s alergií na mléko se může objevit nedostatek vápníku a na IS může mít vliv i nedostatek železa nutného pro krvetvorbu. Železo je nutné pro život bakterií, mohlo by se zdát, že jeho nedostatek bude pro člověka prospěšný z tohoto pohledu, ale není tomu tak. U vitamínů lze potřebný přísun zajistit i malým množstvím, přičemž pro IS mají největší význam vit C – při nedostatku jsou postiženy fagocyty, konkrétně oxidativní vzplanutí, dále už zmiňovaný vit B12 pro dělicí se buňky a vitamín D a jeho metabolity (viz dále). V minulosti v době průmyslové revoluce, kdy dělníci začali pobývali po většinu dne v továrnách a měli nedostatek slunce, byly časté rachitidy a tuberkulóza - obojí související s nedostatkem vit D.

### **Vitamín D**

Zdroje:

- potrava – nejvíc ho obsahuje losos, mléko, žloutek. Některé potraviny se obohacují o vitamín D, nejčastěji mléko a mléčné výrobky.
- doplňky stravy
- sluneční záření – při slunění se tvoří před zčervenáním kůže, krémy s ochranným faktorem vyšším než 15 mohou redukovat tvorbu vitamínu D až o 99 %. Černoši potřebují až 10 x delší expozici slunečnímu záření než běloši, aby tvorba vitamínu D byla efektivní. V kůži se vyskytuje 7-dehydrocholesterol, jeho ozáření vzniká previtamín D. Jeho izomeraací vzniká vit D3-cholecalciferol. Toto je forma, kterou lze přímo získat z potravy nebo z doplňků stravy. Dále následuje hydroxylace v játrech na 25-hydroxyvitamín D3 -kalcidiol. Toto je forma, která

cirkuluje v krvi vázána na vitamin D binding protein a která se stanovuje. V ledvinách pak nastává další hydroxylace na 1,25-dihydroxyvitamín D (kalcitriol)

**Doporučované hodnoty:** v roce 2007 byly 40 – 65 ng/ml v plasmě, nyní se zvýšila tato doporučená hladina na 80 – 100 ng/ml. Hodnoty pod 40 ng jsou považovány za nedostatečnou hladinu a pod 20 ng už deficitní. Z řady studií se ukazuje, že člověk v našich zeměpisných šířkách má v létě cca 130 ng/ml a v zimě může klesnout až na 40 ng/ml. Denní příjem 1 000 IU může zvýšit hladinu o 10ng/ml. Pro představu, např. maso z lososa obsahuje 624 IU ve 100 g.

### **Příčiny nedostatku vitamínu D:**

- deficit příjmu – např. málo potravin, které ho obsahují, zejména rybiho masa, nízká expozice
  - slunečnímu záření – zde hraje roli obava před vznikem melanomu kůže, intenzivní používání
  - opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem, kompletní zahalování těla v některých kulturách, ale deficit hrozí i např. imobilním pacientům pobývajícím výlučně v interiéru.
  - deficit absorpce – např. při nespecifických střevních zánětech, poruchách slinivky aj.
- deficit hydroxylace v játrech (např. při cirhózách) nebo v ledvinách (při renálním selhání)

**Účinky na IS:** silná imunomodulace - inhibuje některé prozánětlivé cytokiny a zvyšuje tvorbu antimikrobiálních peptidů, tlumí autoimunitní projevy. Obecně tlumí Th1 reaktivitu, tedy snižuje syntézu IL-2, INF $\gamma$ , IL-12, IL-6. Zvedá Th2 a T regulační lymfocyty, podporuje diferenciaci monocytů na makrofágy, zvyšuje tvorbu IL-5 a IL-4 a IL-10. Snižuje také míru prezentace antigenů, tím, že snižuje expresi MHC molekul – tímto mechanismem tlumí zejména autoimunitní reaktivitu.

Vitamín D se váže v buňkách na jaderný receptor pro vitamin D a ovlivňuje transkripci genů v buňce. Receptor se vyskytuje až v 60 typech buněk v lidském těle a ovlivněno vitamínem D může být až 5% genů. Receptor byl zkoumán v souvislosti s řadou chorob, např. astmatem, sklerózou multiplex, diabetem, Crohnovou chorobou, systémovým lupusem, revmatoidní artritidou, kolorektálním karcinomem a dalšími. U těchto chorob může mít imunitní dysregulace způsobená nedostatkem vitamínu D důležité místo v patogenezi.

### **Další poznámky k vitamínu D:**

Zvyšuje resorpci Ca a P ve střevě

S věkem klesá množství 7 dehydrocholesterolu v kůži, proto u starších osob se vitamínu D tvoří méně, i když na slunci pobývají dostatečně.

Deficit vitamínu D byl opakovaně prokázán i HIV pozitivních osob, u kterých už propuklo AIDS, dále např. u žen opakovaně trpících bakteriálními vaginózami.

V severských státech USA je vyšší výskyt úmrtí na rakovinu dáván do souvislosti s nižší intenzitou slunečního záření, podobné studie jsou i v severských státech Evropy. U rakovinného bujení vitamín D inhibuje buněčnou proliferaci, snižuje invazivitu rakovinných buněk, snižuje angiogenezi v nádorech (novotvorbu cév) a snižuje metastatický potenciál.

U pacientů po transplantacích bylo zjištěno, že při deficitu vitamínu D mají vyšší výskyt oportunních infekcí

Studie v Etiopii prokázala u pacientů s rachitidou (vit D ovlivňuje vstřebávání Ca a P) byl až 13 x vyšší výskyt pneumonií, což mohlo obojí být způsobeno nedostatkem vit D.

**Závěr:** vit D je velice důležitý pro fyziologické fungování imunitního systému, v otázce jeho suplementace při poruchách imunity však není jednoznačná shoda, nadbytek vit D totiž může vést k hyperkalcémii, změnám cévních stěn a poruchám kostního metabolismu.

## 6. Imunodeficiencie v důsledku úrazů a operací

Narušení integrity těla v důsledku operace nebo úrazu vede:

- nejdříve k iniciaci lokální zánětlivé reakce, která má imunostimulační charakter a má chránit organismus před pronikajícími patogenem. Její vznik je pozitivní z hlediska přežití jedince. V případě operace, která probíhá za sterilních podmínek je antigenní tlak pochopitelně menší než v případě úrazů.
- tato lokální imunostimulační reakce iniciuje poté vznik systémové reakce imunitního systému, která je však charakteru imunosupresivního. To, že je imunosupresivní je v danou chvíli také pozitivní, protože chrání organismus před systémovou zánětlivou reakcí na lokální poranění.

Oba tyto děje jsou ve své podstatě pozitivní, ovšem pokud není zachována rovnováha mezi nimi nebo není optimální časová souslednost, nebo je iniciační proces příliš intenzivní (masivní poranění, např. např. popálenina s velkou plochou poškozeného tělního povrchu) nastává dysregulace těchto dějů. Výsledný stav se popisuje jako SIRS (systemic inflammatory response syndrom) a jeho patogeneze i průběh je podobný septickému šoku. Může však na rozdíl od septického šoku probíhat i bez účasti mikrobů. Výsledkem obou těchto stavů může být MOF (multiorgan failure) multiorgánové selhání.

Patogeneze celého procesu začíná na endotelu poškozených kapilár a jako první nastává vasokonstrikce, která je brzy vystřídána vasodilací a zvýšením permeability cévní stěny. Současně se aktivuje koagulační kaskáda a endotelové buňky produkují chemokiny, které do místa reakce přitahují neutrofile. Ty se mohou produkcí kyslíkových radikálů podílet na rozvoji tkáňového poškození. Zároveň díky zvýšené permeabilitě větší počet imunitních buněk opouští kapiláry a vstupuje do tkání. Stejně tak prostupuje i více tekutin z cév do intersticia a vznikají otoky v místě reakce, ty mohou způsobovat tlak na okolní tkáň a následně poruchy prokrvení a dočasnou ischemii určitých oblastí.

Významným fenoménem, který přispívá k patogenezi je translokace střevních bakterií. Při operacích a úrazech často dochází ke zvýšení permeability střevní stěny a bakterie z lumen střeva se mohou dostat do krevního oběhu. Nastává bakterémie (přítomnost bakterií v krevním oběhu) a ta může způsobit septický šok i po sterilně provedené operaci. Zvýšení střevní permeability může nastat v důsledku celé řady dějů, např. po velkém krvácení, při popáleninách, po operacích v břišní dutině nebo přímo na GITu ale i při pouhém snížení střevní motility v důsledku operací, malnutrice po operacích nebo při dlouhé parenterální výživě pacientů. Translokované bakterie (hlavně *E. coli*) obsahují ve své stěně endotoxin – lipopolysacharid, který je silným aktivátorem imunitního systému. Monocyty a makrofágy reagují na tento podnět produkcí prozánětlivých cytokinů hlavně IL-1, TNF a IL-6. Cytokiny jsou ale produkovány i v těch případech, kdy žádné bakterie nejsou přítomny (např. při sterilní

operaci) jako odpověď na poškození endotelu. Dále k patogenezi mohou přispívat žírné buňky v sliznicích a to produkcí histaminu, který zvyšuje permeabilitu cév (pak více přestupují buňky a tekutina do tkání a vznikají otoky). Dále se aktivuje komplement a vznikají anafylatoxiny, které rovněž zvyšují permeabilitu cév.

Jako odpověď na stres z poranění se dále produkuje také více **kortizolu**, který má imunosupresivní účinky. Imunosupresivně působí i neřízená dlouhodobá aktivace monocytů a makrofágů, kdy se u nich snižují imunitní funkce, hlavně schopnost prezentace antigenů. Cytokinem s imunosupresivním působením je IL-10, jehož produkce se v druhé – imunosupresivní etapě celého děje zvyšuje.

**Klíčovým cytokinem v patogenezi SIRS a septického šoku je TNF.** Různé typy buněk mají receptory pro TNF, mezi nimi i endotel, kde se jeho působením opět zvyšuje permeabilita, plasmatická tekutina přechází z cirkulace do tkání, vzniká hypotenze a v jejím důsledku špatné prokrvení tkání a orgánů. V důsledku zvýšené koagulace vznikají v cévách mikrotromby, které opět narušují prokrvení. Zároveň se nežádoucí tvorbou mikrotrombů vyčerpává koagulační kaskáda a dochází paradoxně k mikrokrváceninám uvnitř orgánů. Hypoxie tkání v důsledku popsaných jevů je základem multiorgánového selhávání.

Léčba SIRS a septického šoku je komplikovaná hlavně díky rychlým změnám IS (aktivace střídaná supresí). Nelze přesně zjistit, ve které fázi se proces aktuálně nachází a kudy dál bude směřovat. Cenné informace může poskytnout měření CRP, který vzniká při reakci IS na bakterie a také IL-6 a IL-8 mají diagnostický význam. Je třeba podávat ATB terapii, někdy pomáhají intravenózní imunoglobuliny.

Mezi imunosuprese tento pooperační/pouřazový stav s těžkým průběhem řadí proto, že je přítomna imunosupresivní fáze, která tady nastává v časovém odstupu v podstatě jako obranná reakce organismu na počáteční lokální imunitní aktivaci.