

*Academic ké prednášky pre
lekárske fakulty – 3. ročník
2005/2015, 2016*

**VŠEOBECNÁ
PATO FYZIO LÓ G I A**

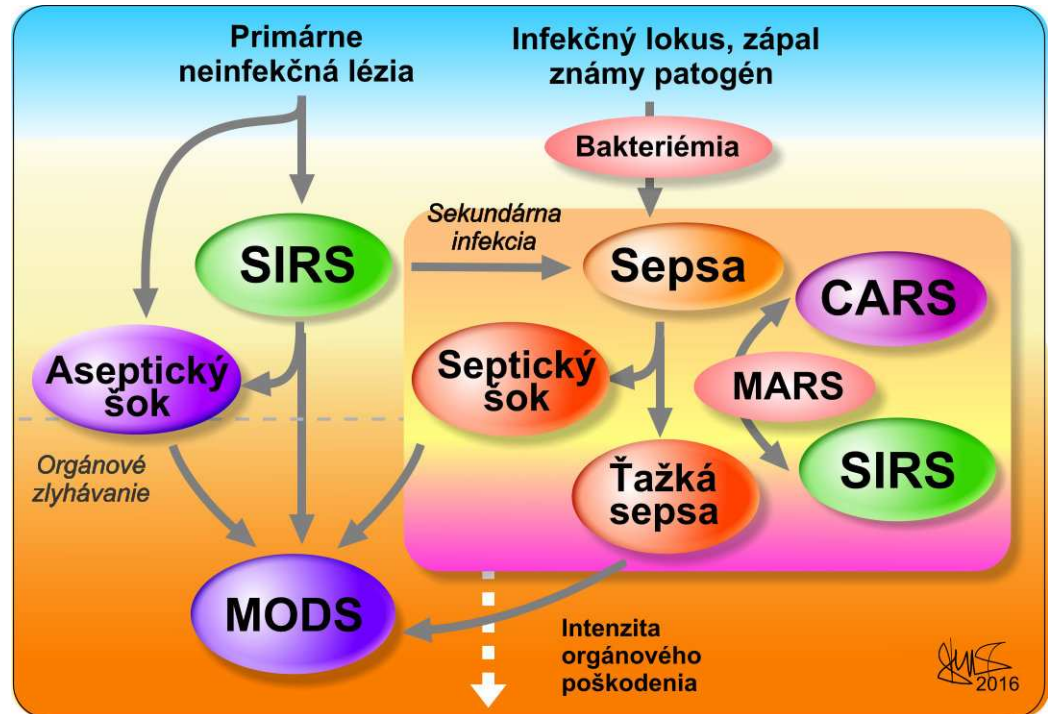
KRITICKÉ VYÚSTENIE ZÁPALOVÝCH STAVOV

R. Benacka, MD, PhD
Department of Pathophysiology
Medical faculty, Safarik University, Košice

Figures and tables in this presentation were adapted from various printed and electronic resorces and serve strictly for educational purposes.

Repetitóriium termínov

- **SIRS (systemic inflammatory response syndrome)** = systémový alteratívny zápalový stav (cytokínová búrka) na neinfekčné alebo infekčné (ale nepotvrdené) podmienky (napr. akútna pancreatitída, polytrauma, popáleniny). Sekundárnou infekciou v nemocničnom prostredí sa takmer vždy mení na sepsu.
- **Aseptický šok pri SIRS** = hypotenzný hypúerfázný stav pri SIRS
- **Sepsa** = vážny stav typický systémovou infekciou (polytopné metastatické rozšírenie infekcie z lokusu krvou (septikémia, bakteriémia). Označuje sa **septický SIRS**. **Tažká sepsa** = sepsa komplikovaná orgánovou dysfunkciou alebo hypoperfúziou tkanív
- **Septický šok** = hypotenzný stav počas sepsy perzistujúci napriek vazokontrikčnej a infúznej liečbe/ resuscitácii.
- **Compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS)** = adaptívna aktívna supresia imunitnej obrany počas sepsy.



Mixed antagonist response syndrome (MARS) = súbežné prejavy prozápalovej i protizápalovej aktivity, SIRS a CARS ktorá nevedie k vzájomnej eliminácii ale neprediktívnej (tzv. imunitný chaos),

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) = progresívna dysfunkcia orgánov, ktorá vedie k vzniku štrukturálnej devastácii (dystrofia, nekrózy) a funkčnej deterirácie dôležitých orgánov ako koncové ústenie SIRS, resp. sepsy

SIRS

- **Definícia:** generalizovaná akútna kvázi- zápalová imunologická odpoveď s veľmi intenzívnou, ale alterovanou, premrštenou, či dysregulovanou imunitnou reguláciou najmä u *predisponovaných jedincov* (napr. autoimunitné ochorenia, hypersenzitivita, chronické organické defekty, chronické ochorenia, malignity, polymorbidita), ktorá môže začať lokálnym poškodením tkanív alebo bez takého to poškodenia. Termín vznikol ako *ne-infekčná alternatíva k sepse* (táto sa spája so systémovým rozšírením dokázanej infekcie z primárneho zdroja (napr. abscesov, nekróz, a pod.), resp. ako proinflamačný laboratórny profil prítomný obvykle počas sepsy.
- !! SIRS nie je nejaká generalizácia lokálneho zápalu. Jedná sa o **abnormalnu** (intenzitou, resp. dĺžkou trvania), **ne-protéktívnu, nekontrolovateľnú autoagresívnu**, odpoveď, ktorá vedie prakticky vždy k zbytočnému poškodeniu i zdravých tkanív a orgánov.
- **Etio:** mechanické (crush sy.), akútne celotelové radiačné poškodenie, popáleniny, chemické poškodenie (poleptania, otravy), biologické (toxíny, venómy, etc.), organové poškodenie (akútna pankreatitída), hypoxémia/ischémia, blast sy., inkompatibilná transfúzia
- **Lab. dáta.:** excesívna produkcia pro-zápalových cytokínov IL-1 β , TNF α , IL-6, IL11, IL-8, aktivácia masívnej chemotaxie, fagocytárnej i killing aktivity, poškodenie endotelu, presakovanie tekutiny, mikrovaskulárna trombóza
- **Symptómy:** 1. Horúčka > 38C resp. hypotermia < 36 C, 2. Tachykardia > 90 c / min, 3. Hyperventilácia > 20 d/min, 4. PaCO₂ < 4,3 kPa, 5. WBC > 12,000 or < 4,000 x 10⁹ b/L
- Sekundárnou infekciou v nemocničnom prostredí sa takmer vždy mení na sepsu

Markery prozápalovej protizápalovej odpovede

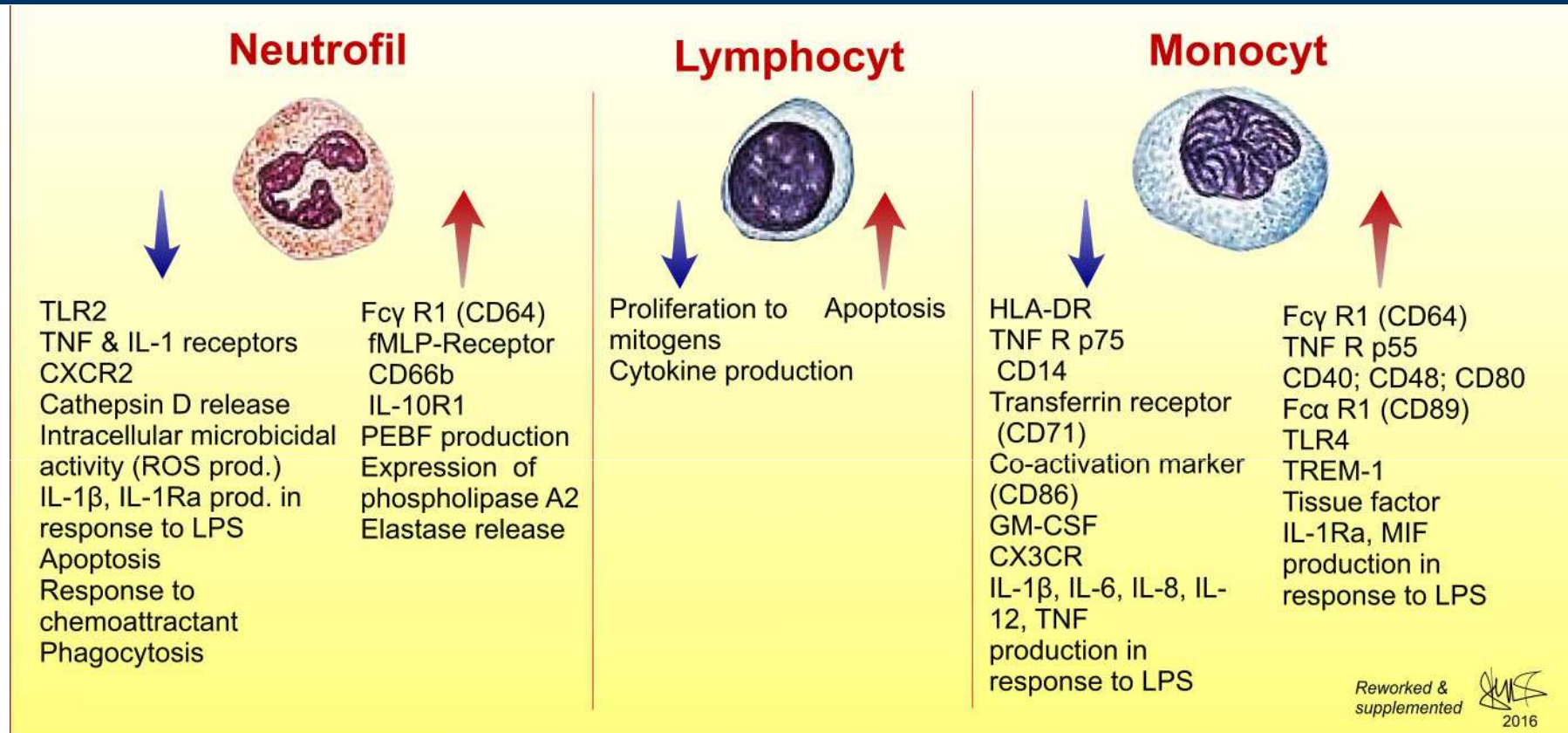
Prozápalové cytokíny resp. markery	Protizápalové cytokíny resp. markery
IL-1β, TNFα, IL-6, IL-11, IFNγ, IL-8 + chemokíny	IL-4, IL-10, IL-1Ra, TGFβ, sTNF-Ra
PDGF, GM-CSF, VEGF, IL-7 IL-17, IL-18, EDRF	IL-13. IL-11, IL-18BP, sIL- R,
Prokalcitonín, C-reaktívny proteín, PAF, PGF2 α , TXA $_2$	PGE $_2$, PGI $_2$

Abb. tumour necrosis factor receptor (sTNF-R), IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), transforming growth factor- β (TGF β) , interleukin (IL)

Sepsa (septický SIRS)

- **Definícia:** proces malígneho intravaskulárneho zápalu vznikajúci ako prejav zlyhania imunitnej obrany (únik infekcie spod kontroly a jej rozšírenia) a excesívnej vystupňovanej a nekontrolovanej rozšírenej zápalovej agresie (vedie k nekontrolovanej autodeštrukcii zdravého tkaniva)
- **Príčiny:** kožné infekcie, subdermal indkcie múkkých tkanív, infekčné zápaly GIT-u, urogenitálny systém, pneumónie, (bakteriálne, atypické,), meningitídy, meningoencefalitídy, iatrogénne nozokomiálne infekcie, rezistencia na ATB (cestou vdychovania, cez kožné rany, vpichy, nasogastrické sondy, močové katétre, invazívna diagnostika, terapia).
- primárna sepsa - priama bakteriémia (illegálne aborty, puerperálna sepsa).
- sekundárna sepsa - post-traumaticky, pyelonephritída peritonitídad, pneumónia, thromboflebitída, meningitída
- **Prejavy:**
 - (1) **Klinický syndróm SIRS (2 alebo viac z týchto znakov)**
 - Horúčka alebo hypotermia - $T_t > 38^\circ\text{C}$ alebo $< 36^\circ\text{C}$
 - Leukocytémia alebo komzupčná leukocytopénia - $\text{Leu} > 12000/\text{ml}$, $< 4000/\text{ml}$
 - Tachykardia - $\text{FS} > 90/\text{min}$
 - Hyperventilácia a respiračná hypokarbémia - $\text{FD} > 20/\text{min}$ alebo $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mm Hg}$
 - (2) **Naviac 1 zo znakov hypoperfúzie a poškodenia tkanív**
 - Porucha vedomia (obtundácia, stupor)
 - Hypoxémia ($\text{PaO}_2 < 72\text{ mmHg}$ pri dýchaní izbového vzduchu a bez pľúcnych príčin)
 - Laktozémia , Oligúria ($< 30\text{ ml/d}$ alebo 0.5 ml/kg/1h)
- **Ťažká sepsa** - sepsa spojená so začínajúcim orgánových zlyhavaním (cesta k MODS)
- **Septický šok** - sepsa s hypotenziou ($\text{STK} < 90\text{ mm Hg}$ alebo redukcia 40 mm Hg z normy) navzdory stabiizačnej infúznej normovolémii. Orgánové zmeny z hypoperfúzie (napr. laktátová acidóza, oligúria, obtundácia)

Laboratórne nálezy a markery CARS



Zmeny expresie povrchových mol. a sekrečných prod. leukocytov počas CARS. U **neutrofilov** nastáva pokles expresie zápal. cytok. IL1 a TNF α , a ich receptorov (ale aj protizápal. markerov sTNF-R, IL1-R), zníženie excitácie na PARP cez TLR, útlm chemotaktickej reakcie na chemokíny (CXCR2), útlm fagocytárnej aktivity, útlm killing aktiv. (respir. vzplanutia, enzýmov). Ale zvyšuje sa expres. PLA2 a tým prostagl. a leukotriénov. U **Mo/Mf radu** je pokles produkcie a reakcie na prozápal. cytok. (IL6, IL1, TNF α , IL8) nárast produk. protizápal. markerov (IL-1Ra, sTNF-R) U **lymfocytov** nastáva útlm klonálneho pomnoženia antigén – reaktívnych bb., útlm cytokínovej signalizácie, a ich apoptotická redukcia/eliminácia.

Compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS)

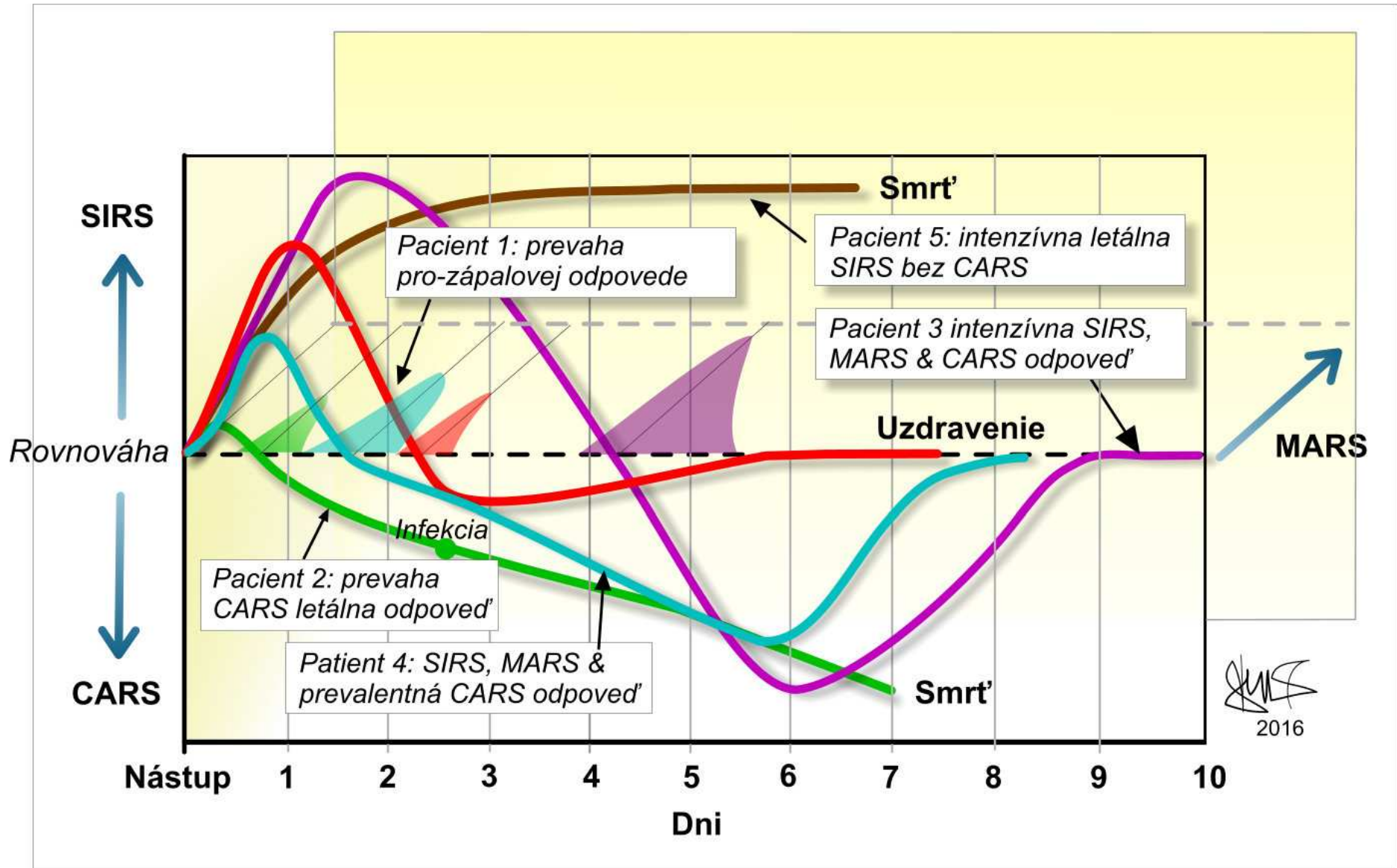
- **Definition:** (1996, Roger Bone) imunologický fenomén systémovej deaktivácie imunitného systému počas sepsy; a) produkcia proti-zápalových mediátorov, napr. sTNF-R, IL10 – suprimuje TNF α), antagonistu IL-1 receptora (IL-1Ra), transforming growth factor- β (TFG β), b) de-aktivácia monocytov, pokles počtu a aktívia Mo/Mf, pokles HLA DR(+) monocytov, redukcia tvorby IL-2/IL-4, d) anergia of T lymfocytov, redukcia počtu T-Ly apoptózou), e) plazma septických pacientov má schopnosť inhibovať leukocytárne funkcie, f) anergia na
- CARS poča sepsy môže perzistovať nezávisle of SIRS, t.j. nemusí byť odpoveďou na SIRS resp. antagonizovať SIRS, obsahuje odlišný set cytokínov
- SIRS alebo CARS môžu v rôznom slede predomonovať u pacientov could predominate in a given patient, and although other authors postulated that CARS follows SIRS in a two-wave process, we rather considered that both events are
- CARS is not a generalized phenomenon that dampens all immune functions, rather an adaptation depending upon the compartments (i.e. blood vs. tissues)
- CARS as standing against SIRS should not be viewed in any way as sort of anti-inflammatory therapy, or beneficial natural anti-inflammatory mechanism; actually, prevailing CARS has same or more detrimental effect as SIRS; because of immunosuppressive milieu CARS conditions, patient have high susceptibility to nosocomial infections
- Actually sepsis severity is positively correlated with a disproportionate elevation of the anti-inflammatory response relative to the pro-inflammatory response, a pattern reminiscent of TLR-driven responses.

Mixed anti-inflammatory response syndrome (MARS)

- **Mixed antagonist response syndrome (MARS)** is more recent concept of not sequential but contemporary **balanced** co-existence of both SIRS and CARS. Intensity of both can be measured by serum inflammatory and anti-inflammatory activities & markers (SIA and SSA) including content of CD8(+) T and CD72(+) B lymphocytes, concentration of IgG and IgA, the production of IL-2 and IL-4, IL-10. MARS is used to either designate temporary homeostasis during the **transition from SIRS to CARS** or the **co-existence of overwhelming inflammation and suppression** of innate and adaptive immunity.
- Based on measures of pro- and anti-inflammatory cytokine production, hyper inflammatory state = systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and hypo-inflammatory state = compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) occur in sepsis :
 - a) concurrently (or visually sequentially), with prevalence of SIRS usually in early stages and CARS - at the late stage of disease;
 - b) concurrently (or sequentially) with brief transient peak of hyper inflammatory response and longer predominance of hypo inflammatory response, i.e. CARS
 - c) concurrently, with predominance of neither SIRS nor CARS, i.e. balanced MARS.

While overwhelming inflammation may cause organ injury and shock, a prolonged hypo-inflammatory state may lead to immunosuppression and a failure to clear infection

Rôzny vývoj septického SIRS a CARS resp. MARS



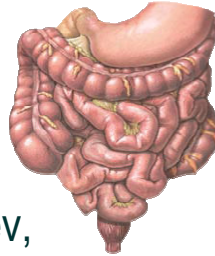
Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)

- **Def:** formálne sa jedná o kumulujúce sa progresívne prejavy zlyhania 2 alebo viacerých orgánov ako výsledok nekontrolovanej imunitnej odpovede pri sepe, SIRS alebo CARS. Orgánová dysfunkcia obvykle vyúsťuje do orgánového zlyhania a smrti (alt. *multiple organ failure (MOF)*, *total organ failure (TOF)* or *multisystem organ failure (MSOF)*).
- **Etio:** vyústenie sepsy, ťažkej sepsy (septic SIRS) resp. SIRS,
- **Primárny MODS** - dôsledok známeho poškodenia; napr. dôsledok septického šoku.
- **Sekundárny MODS** - vyústenie SIRS
- **Patogenéza:** základom sú polytopné resp. difúzne mikrovaskulárne lézie, tzv. **endoteliálna dysfunkcia** resp. poškodenie endotelu; Príčinou je hypoxia/ischémia a lok. acidita, toxicky (bakteriálne endotoxíny, poškodenie leukocytmi (TNF-alfa, ROS) a pod.;
- **Mechanizmy orgánovej dysfunkcie**
 - polytopné až difúzne mikrovaskulárne abnormity,
 - poškodenie endotelu a parenchýmu orgánov
 - Hypoxická hypoxia
 - Priama cytotoxicita: endotoxín, TNF-alfa, NO - poškodenie metabolizmu bunky (cytopathická, histotoxická anoxia)
 - Apoptóza
 - Immunosupresia

Orgánové prejavy MODS

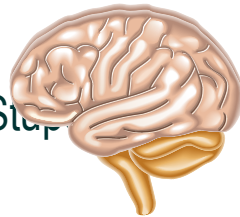
■ Gastrointestinálne zlyhanie

- **Paralytický ileus** (chýbajú črevné zvuky, intolerujú parenterálnu stravu)
- **Abdominálna distezia**, tekutá náplň čriev, hladinky, ascites
- **Krvácanie z GIT-u** rektálne, orálne
- **Ischemická kolitída** → sliznič. ulcerácie
- Bakteriálne pomnoženie: → únik do cirkulácie (G(-) bakt.) + toxické, osmotické diarrhea



■ **Centrálny nervový systém**

- Alterované vedomie consciousness (Stupor)
- Confusion, Lethargy
- Hepatic encephalopathy



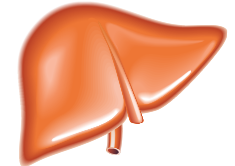
■ **Gallbladder**

- Right upper quadrant tenderness or pain
- Abdominal distention, Unexplained fever
- Decreased bowel sounds



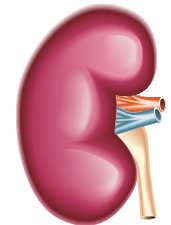
■ **Pečeň**

- ↑ pečeňové enzýmy (AST, ALT, LDH, ALP)
- ↑ hyperamonémia , ↓ serum transferrin
- Žltacka, ↑ sérový celkový bilirubín (hyperbilirubinemia), Hepatomegalia



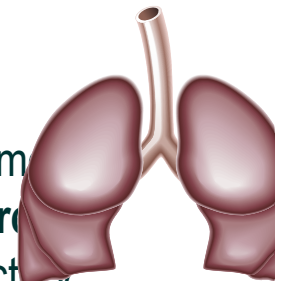
■ **Renálne**

- ↑ serový kreatinín a urea
- **Oligúria, anúria**, prerenal azotemia
- Akútna tubulárna nekróza



■ **Pulmonálne**

- Acute respiratory distress syndrom (ARDS) type of **respiratory failure** (dyspnea, patchy infiltrates, refractory hypoxemia, respiratory acidosis,
- abnormal PAO_2 , PaO_2 $PaCO_2$
- Pulmonary hypertension



Orgánové prejavy MODS – indexy, nálezy

Kardiovaskulárne

■ Hyperdynamické

- ↓ pulmonárny „capillary wedge pressure“ (CWP)
- ↓ systemová vaskulárna rezistencia (SVR)
- ↓ pravostranný atriálny tlak (RAP)
- ↑ spotreba kyslíka, ↑ Frekvencia srdca
- ↑ Kardiálny vývrh (CO), Kardiálny index (CI),

■ Hypodynamické

- ↑ systemová vaskulárna rezistencia (SVR)
- ↑ pravostranný atriálny tlak (RAP)
- ↓ spotreby kyslíka
- ↓ cardiac output (CO) and cardiac index (CI)

■ Hematologické

- Thrombocytopenia
- DIC

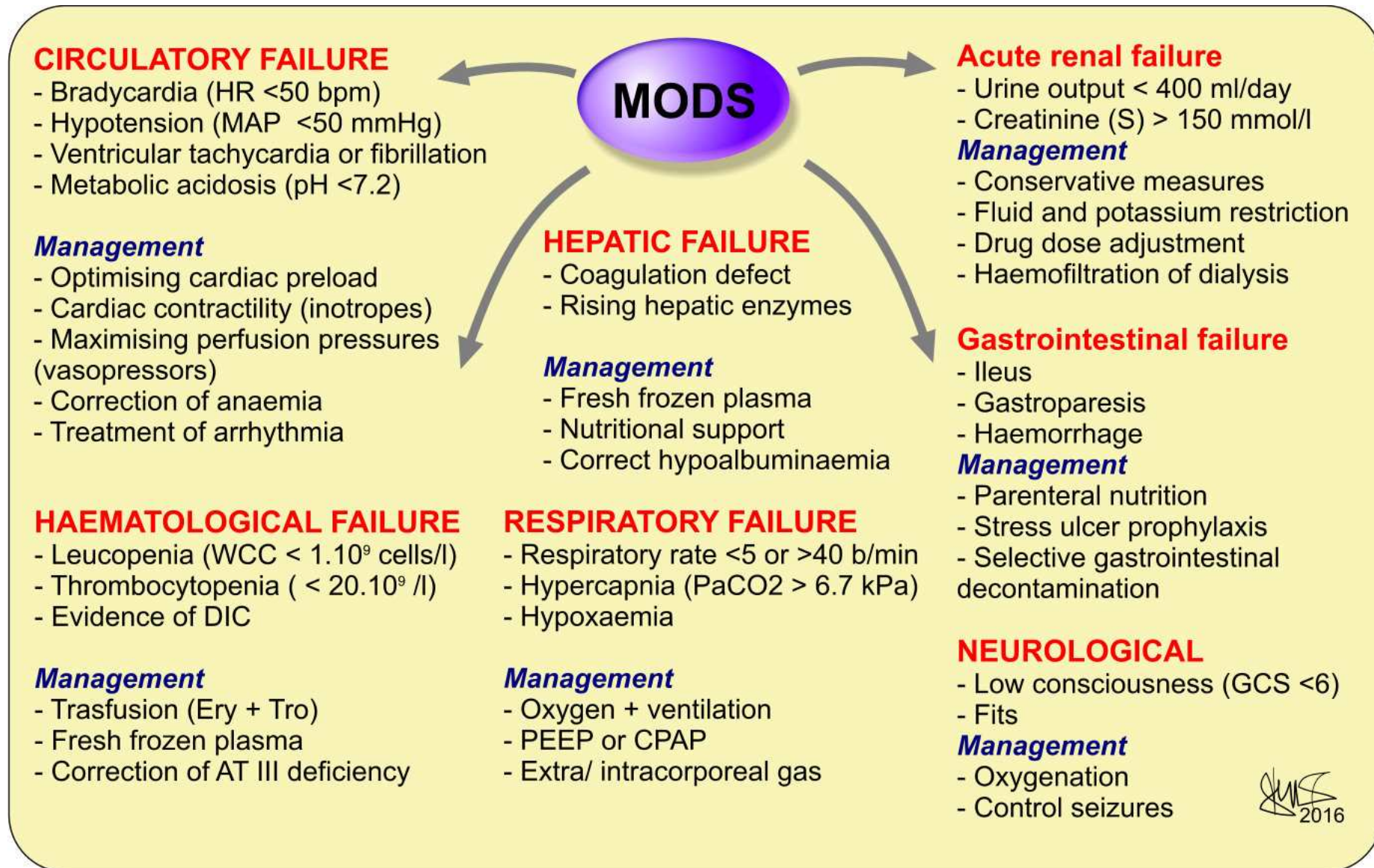
■ Imunitná deficiencia

- Infekcie, Immunodeficiencie
- Pokles lymfocytov

■ Metabolické /Nutričné

- Pokles váhy, stata svalov
- Negatívna bilancia dusíka
- Hyperglykémia

Prejavy MODS



Hypoperfúzny komplex

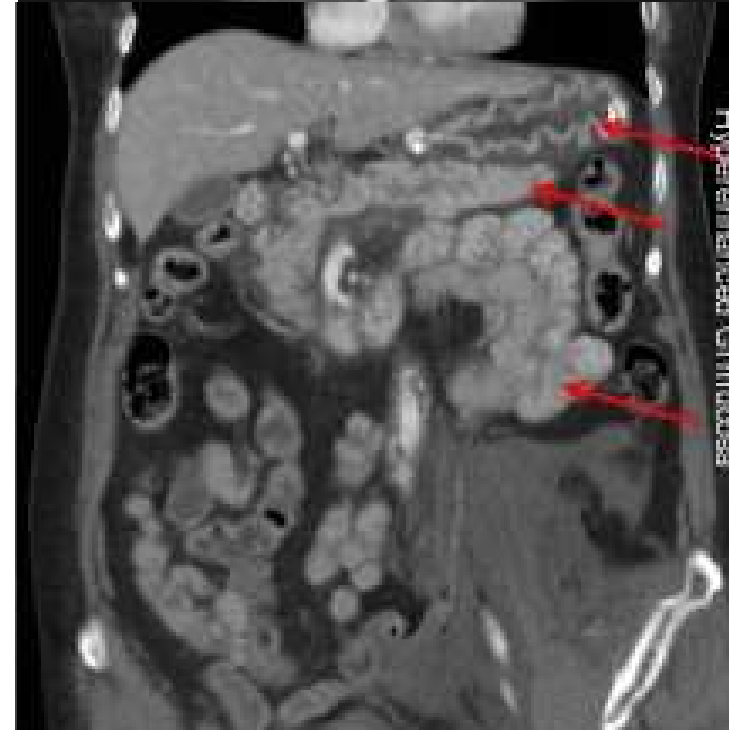
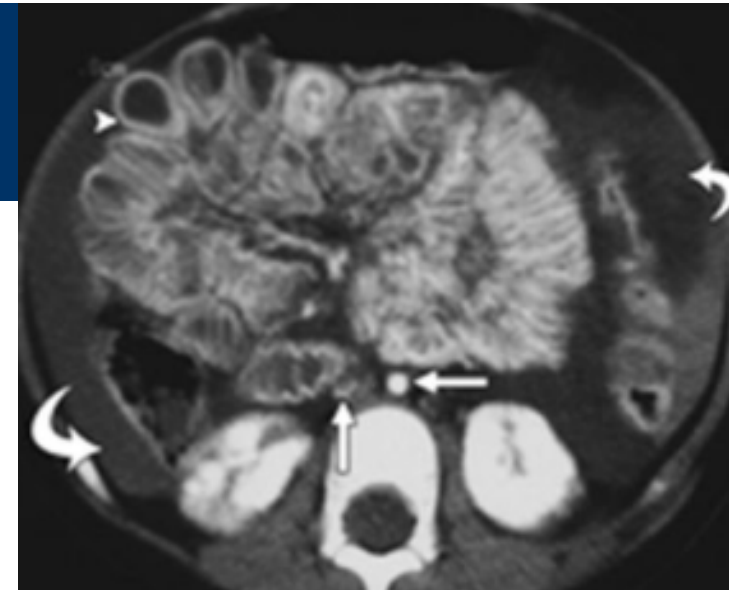
- Def.: objektivizačné radiolog. nálezy, pri progresívnej hypotenzii a na dôkaz brušnej hypoperfúzie na CT pri MODS

Vaskulárne prejavy

- *Zkolabovaná vena cava inf. (VCI)*: AP priemer < 9mm in 3 nasledujúcich obl. 2 cm nad a pod. odstupom renál. vén
- “*Halo sign*”: nízkodenzná zóna (tmavá) okolo zkolabovanej VCI (? extracel. výpotok)
- *Zmenšenie priesvitu aorty*: < 13 mm 2cm nad a pod vstupom a. renalis; nie je špecif. znak hypoperfúzie

Viscerálne prejavy

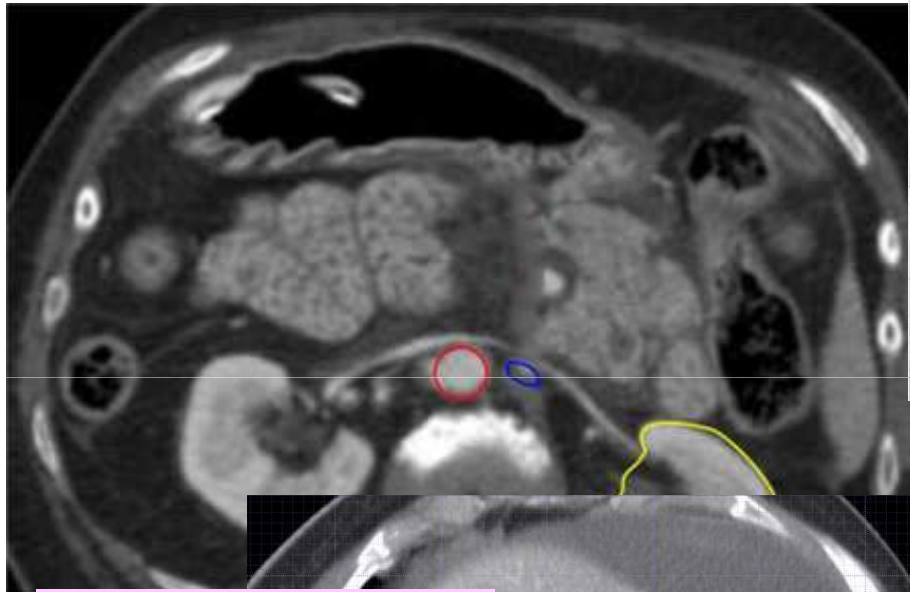
- Abnormálne zvýšenie kontrastu, kresby pečene
- Príznaky hypoperfúzie sleziny
- Peripankreatický edém (hyperenhancement)
- Intenzívne vyjasnenie parenchýmu obličiek
- Šokové črevo = rozšírené a tekutinou naplnené tenké črevo; bez účasti hrubého čreva
- Bilaterálne zväčšenie a zvýšenie kresby nadobličky (hyperenhancement) = hemoragický šok, pankreatitída, sepsa a trauma



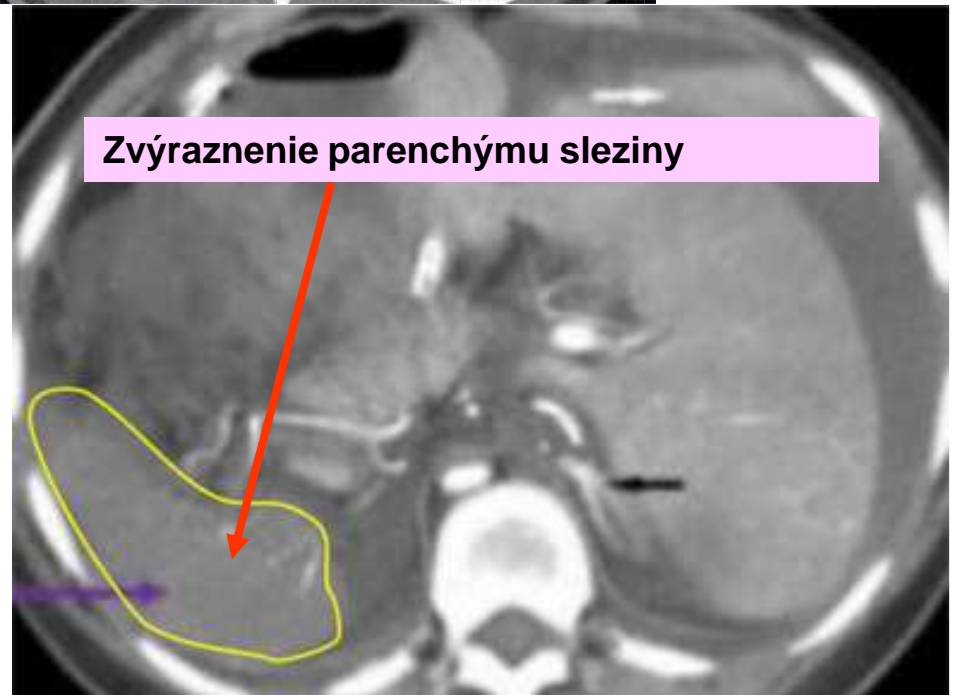
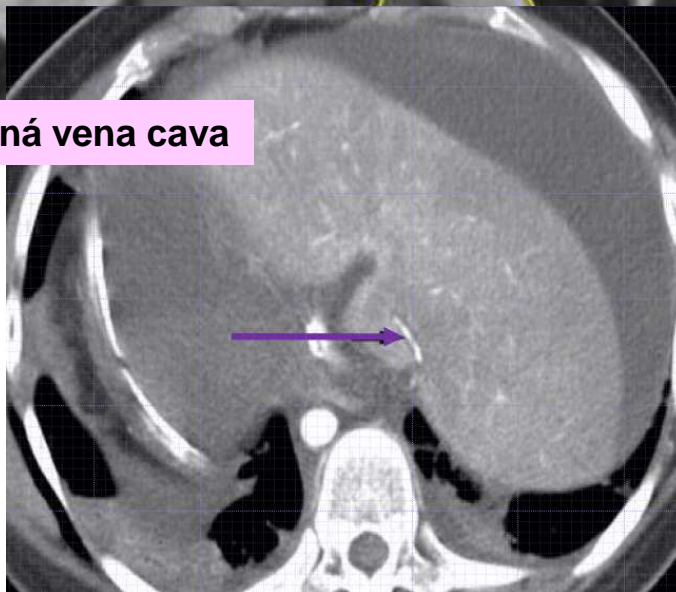
Zvýraznenie denzity pankresu, obrysu
třevných kľučiek

Hypoperfúzny komplex

Zvýraznenie parenchýmu obličky, kolaps v. cava, zmenšenie priemeru abdominálnej aorty

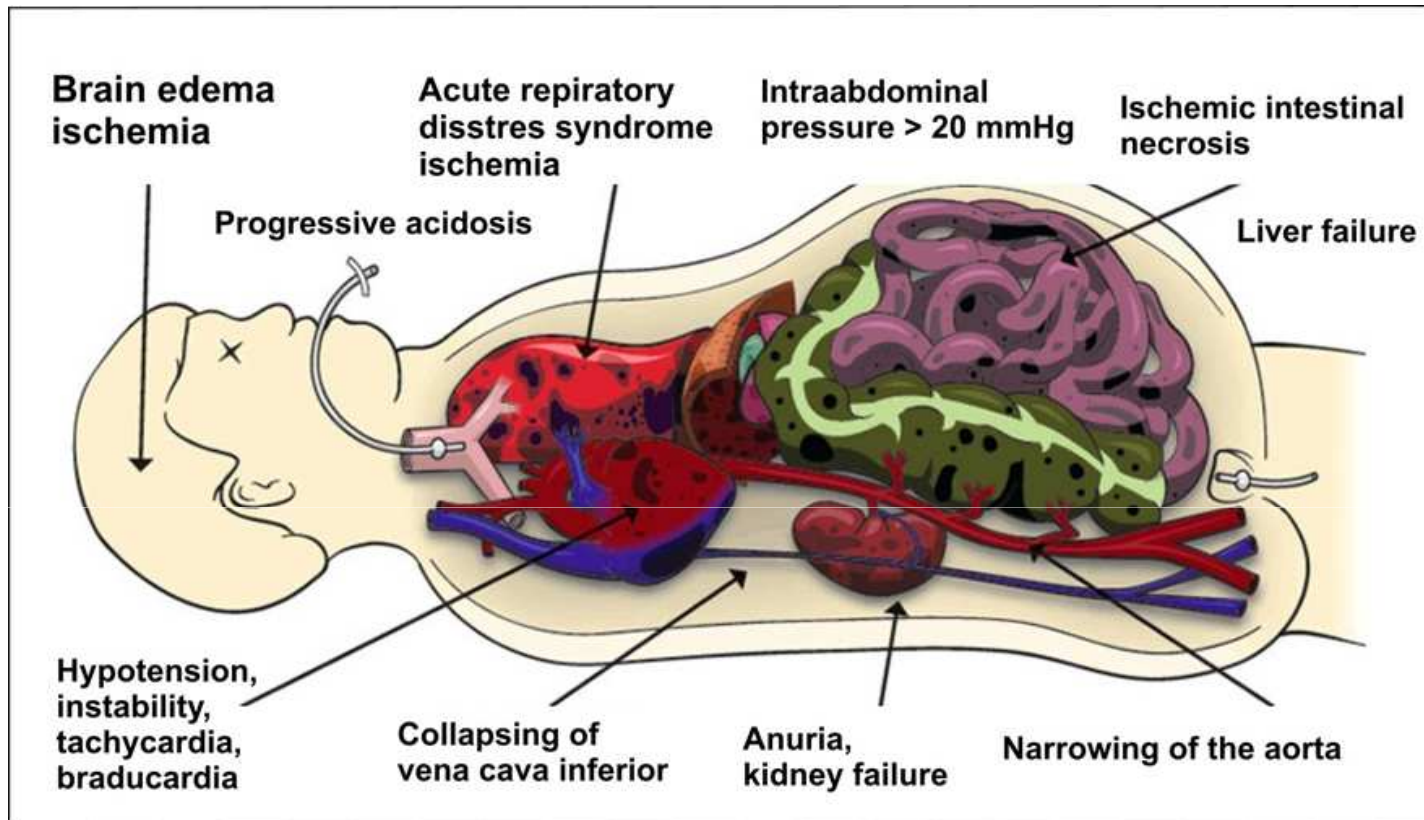


Zkolabovaná vena cava



Zvýraznenie parenchýmu sleziny

MODS – repetitóriium klinických a radiograf. prejavov



- Hypotenzia, tachykardia, kardiálna instabilita, tachyarytmie ev. bradyarytmie; znížená náplň aorty, znížená náplň dolnej dutej žily, Oligúria až anúria,
- Hyperpnoe, tachypnoe, prejavy podobné ARDS (acute respiratory distress syndrome), progresívna acidóza
- Ischemická nekróza čriev (radiol. kontúry), nafúknuté brucho, zvýšený intraabdominálny tlak, event., ascites (tekutina v bruš. dutine)
- Alterácia vedomia (sopor), metabolická resp. zmiešaná acidóza

