Vývoj názorů na patofyziologii sepse

Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Souhrn

Sepse byla zprvu chápána jako nemoc způsobená invazivní bakteriální infekcí spojenou se zaplavením organismu bakteriálními zplodinami (otrava krve). Schotttmüllerova definice položila důraz na existenci ložiska jako zdroje invadujících bakterií. Další výzkumy vedly k objevu cytokinové kaskády a k poznání, že projevy sepse jsou indukovány našimi vlastními endogenními mediátory. Příčinu selhávání různých orgánů při sepsi lze vysvětlit jednak poruchami hemodynamiky, které mají původ ve změněné funkci kapilárního řečiště, ale současně i komplexní přestavbou metabolismu. Pro vysvětlení metabolických změn byla postulována teorie hibernace tkání; podle alternativní teorie vznikají metabolické změny v důsledku útlumu funkce mitochondrií, který se vyvíjí jako součást komplexní protibakteriální odpovědi. V článku jsou popsány jednotlivé definice sepse od poloviny 19. století po současnost.

Klíčová slova: definice sepse – patogeneze sepse – sepse – septický šok

Development of views on pathophysiology of sepsis

Summary

Sepsis was understood as a disease caused by an invasive bacterial infection associated with deluging of organism with bacterial toxins (blood poisoning). Schotttmüller's definition emphasized the existence of a focus as the source of invading bacteria. Further research led to the discovery of the cytokine cascade and to the recognition that sepsis is induced by our own endogenous mediators. The dysfunction or failure of various organs in sepsis can be explained both by hemodynamic disorders which originate in the altered microcapillars but also by a complex transformation of metabolism. To explain metabolic changes, the theory of tissue hibernation was postulated. According to the alternative theory, metabolic changes arise due to attenuation of mitochondrial function, which develops as part of a complex antibacterial response. Definitions of sepsis from the mid-19th century to the present are described.

Key words: pathogenesis of sepsis – sepsis – sepsis definition – septic shock

Úvod

Pojem „sepse“ pochází ze starého Řecka. Slovo „σήψις“ znamenající hnití nebo rozklad tkáně komplikující závažnější poranění používal již Hippokrates ve 4. století před Kristem. Arabský lékař Ibn Síná neboli Avicenna (979–1037) popsal souvislost horečky, celkově těžkého stavu a přítomnosti hnisu v krvi [1]. Sepse v této době byla smrtelnou nemocí.

Vývoj chápání sepse do objevu antibiotik

V polovině 19. století se začala rozvíjet moderní medicína založená na vědeckém poznání. Skutečných znalostí však bylo stále ještě málo a tento nedostatek sváděl k vytváření různých spekulací, které měly vysvětlit pozorovaný děj. Jednou z takových spekulací byla představa, že **příčinou septického stavu je uvolňování toxických látek z hnisajících a odumírajících tkání do krve**. Toxické látky, jejichž existence byla zatím jen předpokládána, ale nikoli prokázána, byly nazvány

„sepsiny“. Autorství uvedené teorie se přičítá vídeňskému porodníkovi Ignazi Semmelweisovi (1818–1865), který tak může být považován za tvůrce prvního patofyziologického výkladu sepse [1]. Sousloví „otrava krve“, které se pro popis septického stavu používá v lidové mluvě dodnes, pochází zřejmě z této doby.

Koncem 19. století byly objeveny bakterie a byl rozpoznán jejich význam pro vznik různých nemocí. Na základě prokázané přítomnosti bakterií v krvi během sepse byl všeobecně přijímán názor, že **podstatou sepse jsou bakterie množí se v krvi, produkují toxiny a zaplavují organismus**. Sepse však nemá a nikdy neměla jednotný průběh, a proto se vědci oné doby snažili různé obrazy utřídit do nějakého systému. Kritéria pro třídění byla různá: množství detekovatelných bakterií v 1 µl krve; velikost leukocytózy; prudkost nemoci; známky intoxikace organismu; lokalizace septického ložiska; přítomnost či nepřítomnost septických metastáz.

Základní pojmy, které měly vyjadřovat závažnost septického onemocnění, jsou popsány v tab. 1. Průkaz bakterií v krvi byl tehdy stejně jako dnes založen na hemokultivačním vyšetření, vyšetřovací postupy ovšem ještě nebyly nijak standardizovány. Odlišení bakteriemie a septikemie spočívalo v rozsahu produkce bakteriálních toxinů. Ve skutečnosti nebyla přítomnost toxinů nijak objektivně prokazována, na její existenci se pouze usuzovalo z projevů celkové intoxikace organismu. V dnešní terminologii bychom místo „intoxikace organismu“ použili výraz „(multi)organová dysfunkce“.

Kromě popsaných základních pojmů existovaly ještě specifické názvy pro některé vyhraněné formy nemoci. Název „pravá seps“ (echte sepsis neboli sepsis sui generis) byl používán pro foudroyantně (perakutně) probíhající onemocnění, při němž je organismus bateriemi doslova zaplaven; termín „putridní seps“ označoval chorobu, kterou vyvolávaly anaerobní bakterie a která se vyznačovala rychlým rozpadem postižených tkání a silným zápachem; „centrální seps“ byla charakterizována ložiskem přímo v krevním řečišti (bakteriální endokarditida, hnisavá tromboflebitida) [2].

Názvosloví však nebylo sjednocené, různí učenci a jimi vedené lékařské školy se lišily ve výkladu jednotlivých kategorií, a to zavdávalo podnět k úporným terminologickým sporům, které se s různou intenzitou vlekly po desetiletí, přinejmenším až do 50. let minulého století.

Pozorného čtenáře pravděpodobně zaujme výše zmíněný název „pravá seps“, který implikuje představu, že většina septických onemocnění je nepravých. To je ovšem nedorozumění. Pravá seps v tomto pojetí byla ta, která vyhovovala definici, podle níž se bakterie při sepsi množí v krvi – jinými slovy šlo o stavy, kdy byla zjišťována trvalá vysoká bakteriemie. Těchto případů však byla menšina, mnohem častěji se lékaři setkávali se septickými pacienty, u nichž byly hemokultury pozitivní jen někdy. V dnešní době je taková situace běžná, protože nemocní dostávají antibiotika. Přítomnost antibiotik v krvi snadno způsobí, že bakterie v hemokultuře nemohou vyrůst. Avšak před 100 lety ještě žádná antibiotika nebyla objevena! Otázka, jaký je tedy vztah mezi bakteremií (přítomností bakterií v krevním řečišti) a sepsí (závažným horečnatým onemocněním s multiorganovým postižením a často se smrtelným zakončením), se stala předmětem usilovného výzkumu, na němž se podíleli patologové, mikrobiologové i kliničtí lékaři.

Tab. 1. Základní pojmy používané v první polovině 20. století [2,3]

bakteriemie	horečnaté onemocnění s průkazem patogenních bakterií v krevním řečišti
septikemie	onemocnění provázené větší bakteremií a intoxikací organismu
pyemie	nález septických metastáz čili vzdálených druhotných ložisek infekce
septikopyemie	onemocnění s projevy septikemie i pyemie

Jisté bylo zatím jen to, že bakteriemie při sepsi není vždy trvalá. Dosavadní výklad sepsy jako nemoci, při níž se bakterie masivně množí v krvi, se stal neudržitelným. Řešení ukázal německý bakteriolog Hugo Schottmüller (1867–1936), který v roce 1914 formuloval novou definici sepsy. Podle jeho pojetí se **při sepsi v organismu vytvoří ložisko bakteriální infekce, z něhož se trvale nebo intermitentně vyplavují mikroby do krevního řečiště; tento děj je provázen subjektivními i objektivními příznaky závažného celkového onemocnění, zatímco lokální projevy vyplývající z existence ložiska ustupují do pozadí [1,2]**. Uvedený klinický popis sepsy platí v zásadě dodnes a platí i zásada, že stanovení diagnózy sepsy musí vést lékaře k hledání ložiska a jeho odstranění.

Poznámka: Dnes víme, že krev, dokud cirkuluje, představuje pro bakterie velmi nepřátelské prostředí. Krev sice obsahuje glukózu, aminokyseliny, minerály a různé další látky potřebné pro růst a množení, ale na druhé straně jsou v ní přítomny i látky, které dokáží mikroby zabít nebo aspoň omezovat jejich růst a množení. Cirkulující krev je navíc neustále filtrována při průchodu lymfatickými tkáněmi, hlavně slezinou a játry, a zbavována patogenních částic. V tekoucí krvi se tedy mohou množit jen vysoce virulentní bakterie, které si v průběhu evoluce vyvinuly speciální ochranné mechanismy. U bakterií, které vyvolávají perakutní sepsi, bývá tímto ochranným prvkem polysacharidové nebo proteinové pouzdro. Tak je tomu např. u *Neisseria meningitidis*, *Bacillus anthracis* nebo *Yersinia pestis*.

Zavedení antibiotik a objev prozánětlivých cytokinů

Objev antibakteriálních vlastností sulfonamidů (1932) a léčebné použití penicilinu (1941) zahájily novou etapu v léčbě septických stavů. Úspěšnost antibiotické terapie byla vnímána jako ohromující a v prvních desetiletích po 2. světové válce se skutečně zdálo, že problém bakteriálních infekcí je s definitivní platností vyřešen. Vzhledem k možnostem efektivní léčby se dřívější snaha o přesnou terminologii (tab. 1) postupně vytrácela, až byla úplně opuštěna.

Nicméně, ačkoli se dařilo léčit různé infekční nemoci, seps si stále udržovala poměrně vysokou smrtelnost. Pečlivá pozorování ukázala, že pacienti umírali i v případech, když byla samotná infekce již zvládnuta, čili když byla vyhubena celá nebo téměř celá populace patogenních bakterií, které sepsi vyvolaly. Tento vývoj byl vysvětlován poškozením organismu způsobeným různými blíže nespecifikovanými bakteriálními toxiny. Postupně se však začaly hromadit důkazy, že tato koncepce neodpovídá realitě.

Již dlouho bylo známo, že klinický obraz sepsy mohou vyvolat rozličné bakterie (grampozitivní i gramnegativní, aerobní rostoucí i striktně anaerobní), ale také mykotické patogeny (kvasinky, vláknité houby a dokonce i prvoci – např. *Plasmodium falciparum*, původce tropické malárie). U takto rozdílných mikroorganismů by bylo namístě

očekávat velkou různorodost toxinů. Klinické projevy sepsse ale nijak významně nezávisely na etiologii. Bylo tedy zřejmé, že zde působí nějaký silný jednotící princip. V dalším kroku pokusy na zvířatech ukázaly, že k vyvolání sepsse dochází i po intravenózním podání mrtvých bakterií. Sepsis způsobovala i infuze rozdrčených bakterií, a dokonce i infuze bakteriálního extraktu, v níž byly přítomny jen části bakteriálních těl. Tyto výsledky podporovaly představu, že k rozvoji sepsse není nutná žádná činnost patogenních bakterií, že stačí pouhá jejich přítomnost v krevním řečišti. Stále však chyběla představa o tom, jakým způsobem sepsse vzniká.

Rozuzlení přišlo v polovině 70. let minulého století, kdy byl při zkoumání protinádorových imunitních mechanismů popsán kachektin, nyní známý spíše pod akronymem TNF α (tumor necrosis factor α). V prvních publikacích byl představen jako glykoproteinový mediátor, který produkuje makrofágy po kontaktu s patogenními bakteriemi [4,5]. Poté vyšlo postupně najevo, že tento mediátor je hlavním aktivátorem pyogenní zánětlivé reakce, podporuje vznik horečky, je odpovědný za zapojení endoteliálních buněk do zánětlivé odpovědi a rovněž indukuje proteokatabolismus a další metabolické změny, které sepsi provázejí. V současnosti je TNF α hodnocen jako nejdůležitější mediátor zánětu a septického stavu. Hovoří-li se o sepsi jako o otravě krve, pak TNF α může být považován za klíčový podnět, který nemoc vyvolává [6,7]. V podstatě tak může být ztotožněn s hypotetickým „sepsinem“, jehož existenci předpovídal o více než 100 let dříve Ignaz Semmelweis.

TNF α samozřejmě není jediným prozánětlivým mediátorem. Spolu s ním se na rozvoji septického stavu podílí celá řada dalších cytokinů a četných jiných působků, které se kaskádovitě aktivují. Aktivace této prozánětlivé účinkující kaskády není specifická jen pro sepsi, nastává i při jiných patologických stavech (polytrauma, akutní pankreatitida apod). Označuje se jako systémová zánětlivá odpověď čili SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Celý tento prozánětlivý proces je zároveň regulován a usměrňován systémem antagonisticky účinkujících hormonů, mediátorů a enzymů, pro nějž byl vytvořen souhrnný pojem CARS

(compensatory anti-inflammatory response syndrome). Na vybalancování optimálního poměru prozánětlivých a antagonistických složek (SIRS/CARS) závisí prognóza nemocného.

Objev TNF α a dalších prozánětlivých cytokinů otevřel cestu k vytvoření nové koncepce sepsse, podle níž **invadující mikroorganizmy nebo jejich toxiny různou měrou poškozují organismus, ale současně vyvolávají imunitní odpověď, která sama o sobě může také způsobit závažné poškození**. To znamená, že přinejmenším v některých případech člověka při sepsi zahubí jeho vlastní imunitní mechanismy rychleji a účinněji, než by to dokázaly samotné bakterie. Na tento paradox upozornil jako jeden z prvních americký lékař, prozaik a popularizátor vědy Lewis Thomas (1913–1993) [8].

Přímým důsledkem nového chápání sepsse byla snaha účinně zasáhnout do kaskády septických mediátorů, a tím snížit mortalitu tohoto onemocnění. V posledních 2 dekádách minulého století bylo v tomto směru učiněno mnoho pokusů. Bohužel, ukázalo se, že sepsse je příliš komplexní děj a dosud neumíme zasáhnout správným způsobem ve správný čas. Většina provedených intervencí proto vyzněla spíše negativně než pozitivně [9].

Velkým propagátorem nového pojetí sepsse byl rovněž americký intenzivista Roger C. Bone (1941–1997). Především díky jeho úsilí byla v roce 1991 vytvořena a přijata konsenzuální definice sepsse a příbuzných klinických stavů (tab. 2). Základem této definice se stal průkaz systémové zánětlivé reakce (SIRS). Sepsse byla poté definována jako SIRS způsobená infekční příčinou. Pro označení dalších klinicky významných stadií téhož procesu byly zavedeny termíny těžká sepsse a septický šok [10,11].

Poznámka: *Dovoluji si v této souvislosti podotknout, že se definice sepsse zjevně odklonila od původního Schottmüllerova patofyziologického pojetí k ryzí patogenезi. Není to dobře ani špatně, znamená to jen jiný přístup k problému. Chtěl bych pouze připomenout, že by se v klinické praxi kvůli zdůrazňování patogenetických souvislostí nemělo zapomínat na nutnost hledat a eliminovat ložisko infekce.*

Tab. 2. Definice sepsse a příbuzných pojmů podle konsenzuální konference 1991 (Sepsis-1) [10]

SIRS	pacient splňuje aspoň dvě z následujících kritérií	teplota > 38 °C nebo < 36 °C
		tepová frekvence > 90/min
		dechová frekvence > 20/min nebo PaCO ₂ < 32 mm Hg
		leukocytóza > 12 000/mm ³ nebo leukopenie < 4 000/mm ³ nebo > 4 % nezralých forem neutrofilů
sepsse	SIRS spolu s prokázanou nebo předpokládanou infekční příčinou	
těžká sepsse	sepsse, u níž se rozvinula tkáňová hypoperfúze nebo orgánová dysfunkce (oligurie, laktátová acidóza, poruchy vědomí atd)	
septický šok	sepsi navozená hypotenze, která přetrvává i po infuzním podání dostatečného množství tekutin; k dosažení potřebného krevního tlaku je nutné kromě tekutin podat i kontinuální infuzi vazoaktivních látek (noradrenalinu)	

SIRS – systémová zánětlivá odpověď (systemic inflammatory response syndrome)

Jmenovaná definice sepsy byla velmi brzy kritizována pro nízkou specifitu. Požadované 2 ze 4 kritérií SIRS popsaných v tab. 1 totiž mohou splnit nemocní s různými jinými diagnózami, a dokonce i jedinci, u nichž se vyvine hyperkinetická cirkulace v důsledku fyzické námahy nebo emočního stresu. Kritéria sepsy byla proto o 10 let později upřesněna na jiné, široce zastoupené konsenzuální konferenci. Zde byl přijat jednak soupis projevů charakterizujících sepsi (tab. 3) a rovněž tzv. PIRO koncept třídění závažnosti choroby [12]. PIRO je akronym znamenající P – Predispozice, I – Infekce, R – velikost zánětlivé odpovědi (Response), O – Organová dysfunkce.

Bohužel ani tato druhá definice nebyla dostatečně přínosná. Především neobsahovala jasnou instrukci o tom, kolik z kritérií vyjmenovaných v tab. 3 musí být splněno, aby mohla být nemoc považována za sepsi. Kritizována byla i skutečnost, že klinické a laboratorní projevy sepsy, obsažené v tab. 3, nekorespondují se stále platným členěním závažnosti choroby (sepsy – těžká sepsy – septický šok): Příznaky obsažené v tab. 3 totiž odpovídaly popisu těžké sepsy nebo septického šoku, ale nikoli mírnější formě nemoci, označené jako „sepsy“ bez přívlastku.

Hemodynamický model sepsy

I když se postupně dařilo odkrývat mechanismy, které vedou k rozvoji sepsy, stále ještě zbývala k zodpovězení otázka, proč dochází při sepsi tak často ke smrtícím komplikacím, tj. k selhání orgánů nebo k septickému šoku. Odpověď na tuto otázku se dlouho zdála být jednoduchá: na sepsi je možné pohlížet jako na generalizovaný zánět.

Běžná univerzální zánětlivá odpověď, která probíhá v místě, v němž je tkáň poškozena, je podmíněna lokální vazodilatací a zvýšenou permeabilitou kapilár. To umožní přísun různých krevních proteinů, které jsou důležité pro boj s infekcí, pro úklidovou reakci i pro reparační pochody. Na úrovni kapilár tedy v daném místě dochází k aktivaci endotelu a současně jsou podporovány i prokoagulační podněty – pro případ, že by nastalo poškození cév a krvácení. Všechny popsané děje jsou řízeny prozánětlivými mediátory, které se v ložisku poškození uvolňují zejména z makrofágů, dendritických buněk, neuronů a endotelů.

Při sepsi se rozvíjí v zásadě stejná odpověď, jen s tím rozdílem, že prozánětlivé mediátory nepůsobí jen lokálně, ale jsou vyplavovány do krve a šíří se po organismu. Aktivace endotelu je potom generalizovaná, postihuje více či méně celé krevní řečiště, a z toho vyplývají typické hemodynamické důsledky: dochází ke generalizované vazodilataci a celkově zvýšené permeabilitě kapilár, což vede k intersticiálním otokům a hypotenzi. Současně se v celotělovém měřítku aktivuje koagulační kaskáda, a to vytváří podmínky pro rozvoj diseminované intravazální koagulopatie (DIK).

Postižení orgánů se přičítá jednak hypotenzi, jednak poruchám mikrocirkulace – stáze krve v kapilárách, mikro-

trombózám a otevření arteriolo-venózních zkratů. Nejčastěji bývají postiženy plíce, což je možno logicky vysvětlit tím, že prozánětlivé mediátory – ať už se vyplaví z kteréhokoli místa v organismu – se dostávají nejprve do žilní krve a odtud přes pravé srdce do plic; plicní kapiláry jsou prvním místem, kde tyto mediátory naleznou odpovídající receptory a mohou začít působit. Takto vzniklé postižení plic se označuje akronymem ARDS (adult respiratory response syndrome).

Představu o vývoji orgánového selhávání v důsledku hemodynamických změn ukazuje tab. 4. Klíčovou úlohu podle ní hraje generalizovaná aktivace endotelu a porucha mikrocirkulace. Z hlediska časové posloupnosti dějů

Tab. 3. Upřesněná definice sepsy podle konsenzuální konference 2001 (Sepsis-2) [12]. Hodnoty v tabulce platí pro dospělé pacienty

Sepsis je definována jako potvrzená či předpokládaná infekce a k tomu některé z níže uvedených kritérií. Diagnóza těžké sepsy a septického šoku je stejná jako u konsenzuální definice z roku 1991

celkové příznaky	tělesná teplota > 38,3 °C nebo < 36 °C
	tepová frekvence > 90/min
	tachypnoe > 30/min
	alterace vědomí
známky zánětu	viditelné otoky, pozitivní tekutinová bilance (> 20 ml/kg/den)
	hyperglykemie (> 7,7 mmol/l, aniž by šlo o diabetika)
	leukocytóza > 12 000/mm ³ nebo leukopenie < 4 000/mm ³
	> 10 % nezralých forem neutrofilů
hemodynamika	vzestup CRP (> 2 SD nad normální hodnotu)
	vzestup prokalcitoninu (> 2 SD nad normální hodnotu)
	arteriální hypotenze (BP < 90 mmHg, MAP < 70 mmHg nebo pokles BP o > 40 mmHg)
	saturace smíšené žilní krve (SvO ₂) > 70 %
orgánová dysfunkce	srdeční index > 3,5 l/min/m ²
	arteriální hypoxemie (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)
	nově vzniklá oligurie (diuréza < 0,5 ml/kg/hod)
	vzestup kreatininemie o ≥ 44,2 μmol/l
porucha tkáňové perfuze	koagulopatie (INR > 1,5 nebo APTT > 60 s)
	trombocytopenie (< 100 000/mm ³)
	ileus
	hyperbilirubinemie (> 70 mmol/l)
porucha tkáňové perfuze	laktátemie > 3 mmol/l
	snížené kapilární plnění nebo mramorování kůže

SD – standard deviation/směrodatná odchylka BP – blood pressure/krevní tlak MAP – mean arterial pressure/střední arteriální tlak

je rozhodující stadium B, které tvoří přechod mezi dobře kompenzovanou sepsí a obdobím, kdy orgány selhávají. Ve stadiu B klesá spotřeba kyslíku tkáněmi, což se vysvětluje jednak omezenou difuzí plynů při intersticiálním edému, jednak otevřením arteriolo-venózních zkratů; relativní ischemie však zatím není velká a její účinek může být kompenzován vystupňovanou srdeční činností [13,14].

Metabolický model sepsy

V 70. a 80. letech minulého století se postupně hromadily poznatky o změnách metabolismu, které doprovázejí septický stav. Tyto změny zahrnují zejména glukoneogenezi, intenzivní proteokatabolismus a neschopnost využít tukové zásoby, přesněji nemožnost využít mastné kyseliny. Původně byl výskyt těchto změn považován za sekundární; mělo se za to, že se jedná o důsledek nedostatečného zásobení buněk různých tkání kyslíkem a energetickými substráty. Nyní se toto vysvětlení jeví jako neudržitelné. Různé indicie svědčí o tom, že změny metabolismu při sepsi jsou hluboké, komplexní a primární. Nejde tedy o komplikaci sepsy, nýbrž o integrální součást patofyziologických jevů, které septický stav utvářejí.

Argumenty, které lze použít pro podporu tohoto tvrzení, je možné vyjádřit následujícími body:

- součástí metabolických změn je inhibice některých metabolických drah (blokáda pyruvát-dekarboxylázy, která za normálních okolností řídí utilizaci glukózy v buňkách; blokáda karnitinu, který zajišťuje přestup mastných kyselin do mitochondrií a jejich následnou oxidaci); není známa žádná závislost těchto metabolických bloků na změnách mikrocirkulace
- metabolismus za sepsy má některé unikátní rysy, které za jiných okolností nebyly pozorovány (současná produkce inzulínu a glukagonu svědčící o souběžné glykolýze a glukoneogenezi; extrémní proteokatabolismus; mimořádně nízká hladina hormonů štítné žlázy, zejména trijodtyroninu); je tedy nepravděpodobné, že by šlo o sekundární děj
- septický metabolismus včetně svého hormonálního řízení je naprogramován jako celek, který nemůže

být jednoduše modifikován (proteokatabolismus při sepsi např. není možné zrušit umělou výživou s vysokým přísunem aminokyselin)

V rámci tohoto článku nelze zacházet do přílišných podrobností, faktem však je, že metabolismus za sepsy se jeví jako mimořádně komplikovaný a přitom málo efektivní. Zákonitě tedy vyvstává otázka, proč se tato forma reakce na sepsi vůbec vyvinula.

Jedním z možných výkladů je tzv. hibernace, tj. proces, při němž organizmus šetří energii za cenu utlumení buněčných funkcí. Útlumem metabolismu během sepsy, který souvisí s omezenou činností mitochondrií, se v nedávné době zabývala řada publikací zahraničních i domácích autorů [17–21]. Není však jasné, jakými mechanismy je hibernace řízena, ani není s jistotou prokázáno, že pro organizmus představuje přínos. Teorie hibernace také nezdůvodňuje paradoxy popsané výše.

Jiné možné vysvětlení metabolického selhávání je založeno na podobnosti bakterií a mitochondrií. Výzkumy provedené v posledních desetiletích přesvědčivě dokázaly, že mitochondrie v našich buňkách jsou vlastně adaptované symbiotické bakterie [22]. Je proto možné si představit, že reakce nespecifických složek imunitního systému namířená proti invadujícím bakteriím může postihnout i mitochondrie. Jak taková reakce vypadá? Nespecifické složky imunitního systému se snaží jednak poškodit povrchové struktury bakterií (to je úloha komplementu, lysozymu a dalších podobně účinkujících látek), jednak zastavit bakteriální tvorbu energie, tj. zabránit bakteriím tvořit ATP. Patogenní bakterie v živočišném organismu obvykle získávají energii aerobní respirací, proto se mechanismy nespecifické imunity zaměřují na blokádu dějů, které aerobní respiraci podmiňují. Konkrétně jde o eliminaci všech zdrojů železnatých iontů, které jsou potřebné pro oxidativní reakce, a dále o inhibici cytochromů, které se podílejí na vytváření membránového gradientu H^+ iontů.

Pochody, které škodí bakteriím, poškozují i metabolismus mitochondrií. Buňky septického organismu, které nemohou standardním způsobem spolupracovat s vlast-

Tab. 4. Stadia sepsy, navržené členění z roku 1979 [13–16]

stadium	srdeční činnost	mikrocirkulace	spotřeba O_2 tkáněmi	metabolické charakteristiky	acidobazie krve
A – kompenzovaná sepsy	↑ Tf, KM, MO	bez poruch	zvýšená	↑ glykemie, normální laktát ↑ proteokatabolismus	RAL
B – přechodné stadium (předcházející selhání orgánů)	↑↑ Tf, KM, MO	porušená	pokles	↑ glykemie ↑ laktát ↑↑ katabolismus	RAL + MAC
C – selhávání orgánů	↑↑ Tf ↓ KM a MO	selhává	výrazný pokles	↑ glykemie ↑↑ laktát ↑↑↑ katabolismus	RAC + MAC
D – septický šok	selhání makrocirkulace				

Tf – tepová frekvence KM – kontraktilita myokardu MO – minutový objem srdeční RAL – respirační alkalóza MAC – metabolická acidóza RAC – respirační acidóza

ními mitochondriemi, jsou nuceny získávat energii málo výtežnými reakcemi, které probíhají v cytoplazmě (štěpení glukózy na tříuhlíkaté sloučeniny), nebo dodávat energii mitochondriím prostřednictvím nestandardních substrátů, jako jsou ketogenní aminokyseliny získané pomocí proteokatabolismu. Tato představa dobře vysvětluje metabolické zvláštnosti sepsy uvedené výše, které odlišují sepsi od ostatních stavů spjatých se systémovou zánětlivou odpovědí (SIRS). Umožňuje také lépe chápat některé komplikace, které sepsi často doprovázejí, např. polyneuropatii a myopatii. Je však nutné upozornit, že jde zatím o pouhou hypotézu, která dosud není dostatečně doložena.

Teprve čas ukáže, která z obou popsaných teorií je bližší pravdě – jestli jsou metabolické změny diktovány centrálně řízenou snahou ušetřit energii (hibernační teorie) nebo jestli jde o důsledek poškození mitochondrií způsobený nespecifickou antibakteriální reakcí.

Moderní výklad sepsy

Konsenzuální definice sepsy z let 1991 a 2001 byla oprávněně kritizována pro příliš nízkou specifitu. Diagnóza sepsy byla přičítána četným pacientům v dobrém klinickém stavu, a to přispívalo ke zlehčování významu této choroby [23].

Proto byla v roce 2015 vytvořena nová konsenzuální definice (publikována v lednu roku 2016), která zdůrazňuje 3 aspekty septického onemocnění: infekci, odpověď organismu, orgánovou dysfunkci [24]. Onemocnění, které není provázeno orgánovou dysfunkcí, tedy nadále není považováno za sepsi. Jinými slovy, o sepsi podle nové definice mluvíme teprve tehdy, jestliže pacient splňuje kritéria, která v předchozí terminologii spadala do kategorie těžká sepsy (severe sepsis), **tab. 2**. Českým čtenářům byla nová definice přiblížena v několika publikacích [25–27].

V nejjednodušší podobě zní nová definice následovně: **Sepsy je život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí organismu na infekci.** Sousovlí „dysregulovaná odpověď“ má vyjádřit skutečnost, že na zhoršení stavu nemocného se podílí nejen invaze mikroorganismů, ale i vlastní imunitní reakce. Za septický šok je považována sepsy provázená hypotenzí, vyžadující podání vazopresorů, a současně hyperlaktatémií, **tab. 5**. Dřívější pojem „těžká sepsy“ byl opuštěn.

Orgánová dysfunkce je přitom hodnocena podle skórovacího systému SOFA, což je akronymus anglického termínu „Sequential Organ Failure Assessment“ (**tab. 6**). Pro potvrzení diagnózy sepsy se požaduje zhoršení stavu nemocného o ≥ 2 body oproti základní kondici; to

odpovídá zhoršení celkové prognózy aktuálního onemocnění o cca 10 %.

Diagnóza septického šoku zhoršuje prognózu nemocného o 40 % [24]. Nová definice přitom názorně ukazuje, že o závažnosti sepsy a její prognóze rozhodují jak hemodynamické, tak i metabolické aspekty. Je zřejmé, že nejen oběhové, ale i metabolické selhání může být nezávisle příčinou vysoké smrtelnosti sepsy.

Nová definice sepsy má velký praktický význam. Stanovení této diagnózy totiž automaticky určuje pacienta pro léčbu na oddělení intenzivní péče (nejsou-li přítomny zvláštní důvody, proč intenzivní péči neposkytnout, například jde-li o terminální stav neléčitelné choroby). Pro rychlé vyhledávání nemocných s diagnózou sepsy bylo vyvinuto jednoduché hodnocení nazvané quick SOFA nebo zkráceně qSOFA, **tab. 7**.

Další praktický důsledek nové definice spočívá ve změně vykazování a hlášení. Např. pacienti s pyelonefritidou obvykle splňovali dřívější kritéria sepsy, a proto mohla být jejich nemoc klasifikována jako urosepsy a vykazována pojišťovně pod příslušným kódovým označením. To by se již nemělo dít.

Závěr

Závěrem připojuji malou terminologickou poznámku: poté, co byl pojem sepsy vyhrazen pro nemocné s orgá-

Tab. 6. Tělesné funkce posuzované skórovacím systémem SOFA. Každá funkce je hodnocena v rozsahu 0–4 body.

hodnocené tělesné funkce	zjišťovaný parametr
respirace	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
hemokoagulace	počet trombocytů/ mm^3
jaterní funkce	bilirubinémie
kardiovaskulární	střední arteriální tlak, potřeba vazopresorů
centrální nervový systém	stav vědomí (Glasgow coma scale)
renální	kreatininémie, hodnota diurézy

Tab. 7. qSOFA: systém pro rychlé vyhledávání septických pacientů

přítomnost alespoň 2 ze 3 příznaků svědčí pro pravděpodobnou sepsi
hypotenze ≤ 100 mm Hg
tachypnoe ≥ 22 dechů/min
zhoršení stavu vědomí

Tab. 5. Nová konsenzuální definice sepsy využívající skórovacího systému SOFA (Sepsis-3) [16,20]

sepsy	infekce způsobující život ohrožující orgánovou dysfunkci; kritériem je vzestup SOFA skóre o ≥ 2 body	
septický šok (projevy sepsy + 2 atributy)	hypotenze vyžaduje kromě dodávky tekutin i kontinuální infuzi vazoaktivních látek (noradrenalinu), aby byl střední arteriální tlak udržen na hodnotách ≥ 65 mm Hg;	koncentrace laktátu v krvi činí > 2 mmol/l navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci

novým selháním, postrádáme označení pro nemocné, kteří mají febrilní stav s leukocytózou, vysokými zánětlivými parametry a pozitivním výsledkem hemokultivace – ale bez orgánové dysfunkce. V angličtině se pro nemoci tohoto typu používal termín septicemia [3,29], na konsenzuální konferenci v roce 1991 však bylo jeho užívání zavrženo [10]. Nyní, po redefinování pojmu sepsse, bychom se snad k výrazu septicemie mohli vrátit. Jiným možným řešením by bylo vytvoření a přijetí nějakého nového odborného termínu. Domnívám se, že potřeba přesného vyjadřování si takový vývoj dříve či později vynutí.

Literatura

1. Historie sepsse. Webové stránky Německé společnosti o sepsi. Dostupné z WWW: <<http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Englisch/Disease+pattern+of+Sepsis/Sepsis+History>>.
2. Bingold K. Die septischen Erkrankungen. Infektionskrankheiten. 4th ed. Springer Verlag: Berlin 1952: 943–955.
3. Spraycar M (ed). Stedman's Medical Dictionary. 26th ed. Williams & Wilkins: Baltimore 1995. ISBN 978-0683079227.
4. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72(9): 3666–3670.
5. Green S, Dobrjansky A, Carswell EA et al. Partial purification of a serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73(2): 381–385.
6. Clark IA. Suggested importance of monokines in pathophysiology of endotoxin shock and malaria. Klin Wochenschr 1982; 60(14): 756–758.
7. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988; 318(23): 1481–1486.
8. Thomas L. Germs. N Eng J Med 1972; 287(11): 553–555.
9. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. J Clin Invest 2003; 112(4): 460–467.
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101(6): 1644–1655.
11. Průcha M, Fedora M, Kieslichová E et al (eds). Sepsse. Maxdorf Jesenius: Praha 2015. ISBN 978-80-7345-448-7.
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 2003; 29(4): 530–538.
13. Siegel JH, Cerra FB, Coleman B et al. Physiological and metabolic correlations in human sepsis. Invited commentary. Surgery 1979; 86(2): 163–193.
14. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991; 115(6): 457–469.
15. Cerra FB, Siegel JH, Border JR et al. Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma, general surgery, and sepsis. J Trauma 1979; 19(8): 621–629.
16. Cerra FB, Siegel JH, Coleman B et al. Septic autocannibalism. A failure of exogenous nutritional support. Ann Surg 1980; 192(4): 570–580.
17. Azevedo LC. Mitochondrial dysfunction during sepsis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2010; 10(3): 214–223.
18. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22(2): 143–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e328328d1cc>>.
19. Kula R, Chýlek V, Szturz P et al. A response infection in patients with severe sepsis: do we need a „stage-directed therapy concept”? Bratisl Lek Listy 2009; 110(8): 459–464.
20. Kula R, Chýlek V, Szturz P et al. Patogeneze těžké sepsse – od makrocirkulace k mitochondriím. Klin Mikrobiol Inf Lék 2006; 12(4): 143–149.
21. Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. Clin Chest Med 2008; 29(4): 655–660. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2008.06.003>>.
22. Lane N. Síla, sexualita, sebevražda. Mitochondrie a smysl života. Academia: Praha 2012. ISBN 978-80-200-2073-4.
23. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC et al. Sepsis definitions: time for change. Lancet 2013; 381(9868): 774–775. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61815-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61815-7)>.
24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8): 801–810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>.
25. Sklienka P, Beneš J, Máca J. Definice sepsse 2016 (Sepsis-3). Anest Intenziv Med 2016; 27(5): 302–308.
26. Holub M, Beran O. Nová definice sepsse a septickeho šoku – Sepsis 3. Klin Mikrobiol Inf Lék 2016; 22(4): 141–143.
27. Matějovič M. Sepsse a její nová definice. Postgrad Nefrol 2017; 15(1): 4–8.
28. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. Crit Care Med 2009; 37(5): 1649–1654. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819def97>>.
29. Septicemia. In: Encyclopaedia Britannica. Dostupné z WWW: <<https://www.britannica.com/science/septicemia>>.

prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.

✉ benes.infekce@seznam.cz

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

www.lf3.cuni.cz

Doručeno do redakce 4. 6. 2017

Přijato po recenzi 20. 6. 2017