Syndrom systémové zánětové odpovědi organizmu (Systemic inflammatory response syndrome – SIRS)

a

Syndrom multiorgánové dysfunkce (Multiple organ dysfunction syndrome – MODS)

Jan Janota

Syndrom systémové zánětové odpovědi organizmu (Systemic inflammatory response syndrome – SIRS) a Syndrom multiorgánové dysfunkce (Multiple organ dysfunction syndrome – MODS)

1 Odpověď organizmu na patogenní faktory

2 Definice zánětu

3 Systémy realizující zánětovou odpověď

3.1 Endotel

3.2 Krevní destičky

3.3 Leukocyty

3.4 Plazmatický koagulační systém

3.5 Komplement

4 Lokální zánětová odpověď

5 Celotělová zánětová odpověď – systémový zánět

6 Syndrom systémové zánětové odpovědi organizmu (SIRS)

7 Multiorgánová dysfunkce při systémovém zánětu – primární a sekundární MODS

8 Patofyziologie SIRS

9 Diagnostická kritéria SIRS

10 Vztah SIRS a sepse

1 Odpověď organizmu na patogenní faktory

- Reakce na podněty - základní projev živých organizmů.
- Jestliže podnět představuje pro organizmus ohrožení, musí mít reakce obranný charakter.
- Obranné systémy:

✸ *Stresová reakce - obranné změny neurohumorálního charakteru v celém organizmu*

✸ *Zánět - částečně autonomní univerzální obrana vaskularizované tkáně*

2 Definice zánětu

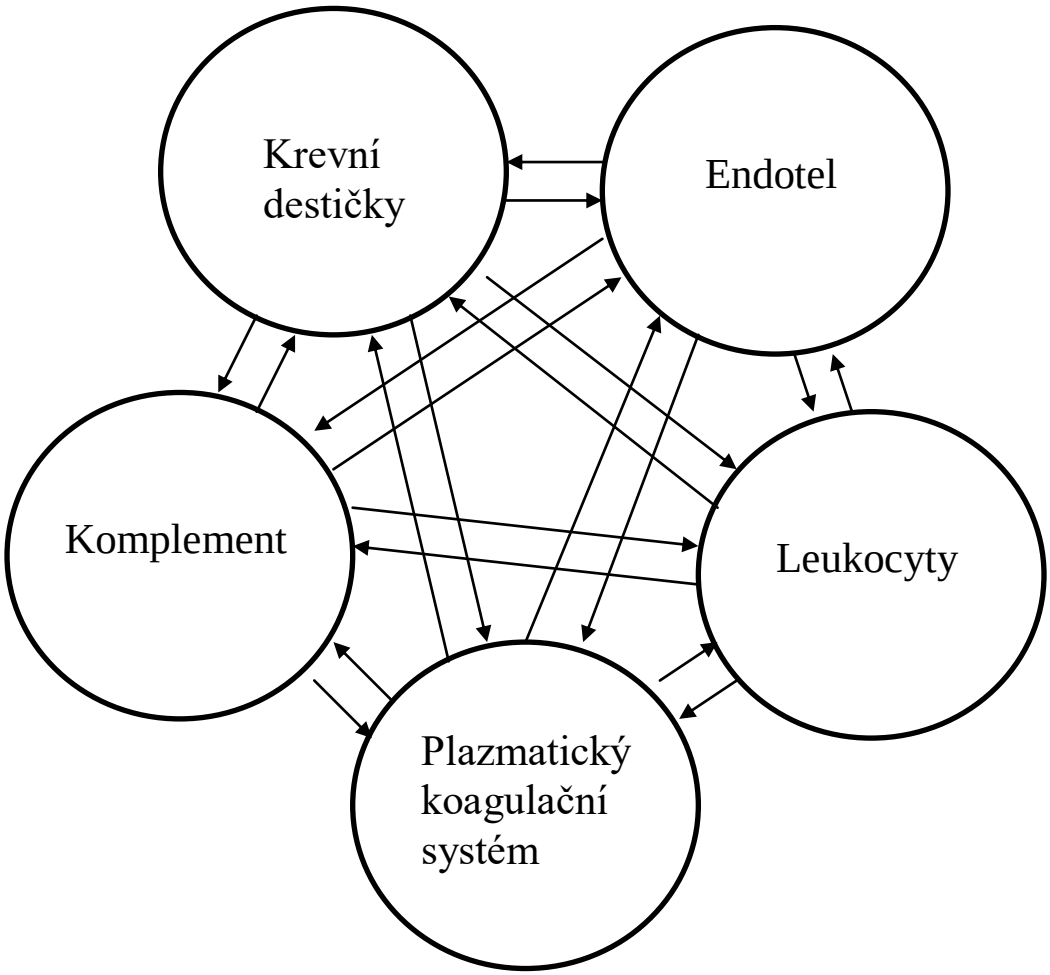
Zánět - komplexní systém obranných reakcí vaskularizované tkáně organizmu na patogenní podnět různého charakteru, jehož cílem je odstranit příčinu, odstranit nevratně poškozenou tkáň a následnou regenerací nebo reparací tkáně dosáhnout obnovení metabolismu a funkce postiženého orgánu do stavu dynamické rovnováhy.

Inzult

- biologický (mikroorganizmy)
- fyzikální (trauma, záření)
- chemický (jedy, žíraviny)
- metabolický (hypoxie, malnutrice, poruchy metabolismu)
- imunologický (autoimunní choroby)
- endogenní poruchy neurohumorálních regulací

3 Systémy realizující zánětovou odpověď

- 5 základních systémů



Kooperace hlavních systémů zánětové odpovědi
Zánětovou odpověď organizmu zprostředkuje kooperace 5 základních systémů, které disponují řadou mediátorů různé povahy k naplnění cílů zánětové odpovědi. Patří sem endotel, krevní destičky, leukocyty, plazmatický koagulační systém a komplement.

Lokalizace zánětu

- lokální
- systémový

Regulace zánětu

- obranný
- autoagresivní

Zánět jako obranný fenomén

- lokalizace
- regulace

Autoagresivní zánět

- dysregulace
- delokalizace

3.1 *Endotel*

Za fyziologického stavu

- zajištění antitrombogenního potenciálu cévní stěny
- lokální regulace cévního tonu (průtoku)
- permeabilita mikrovaskulární stěny

Při obraně tkáně po inzultu

- lokální indukci změn cévního tonu
- lokalizace zánětových procesů na povrchu - adheze buněk a plazmatických proteinů.
- trombogenní potenciál pro zajištění hemostásy
- zvýšení permeability mikrovaskulární stěny pro umožnění průniku proteinů
- receptorové řízení migrace leukocytů do intersticia

Vazodilatační a antitrombotický potenciál vaskulárního endotelu

- oxid dusnatý (NO).
- prostacyklin (PGI_2)

Protrombotický (hemostatický) potenciál endotelu

- endotelin-1
- tromboxan A2

Stupně poškození endotelu

- Stimulace - rychlý proces, reverzibilní endoteliální kontrakce
- Aktivace (při zánětu) - aktivace cytokiny (TNF-α a IL-1β), reorganizace cytoskeletonu, těžko reverzibilní změny

3.2 *Krevní destičky*

- vytváření primární hemostatické zátky v místě porušení cévní integrity
- poskytnutí povrchu a mediátorů k zabezpečení reakcí plazmatického koagulačního systému

Destičky po aktivaci

- mění svůj diskovitý tvar na kulovitý
- vytvářejí pseudopodia
- adherují a agregují navzájem
- uvolňují mediátory

3.3 *Leukocyty*

3.3.1 Mononuklearní fagocyty

- monocyty periferní krve
- tkáňové makrofágy

Makrofágy a monocyty jsou buňky schopné fagocytózy.

Makrofágy jsou hlavními producenty TNF-α a IL-1β.

3.3.2 Polymorfonuklearní leukocyty

- koncentrují se v místě inzultu
- adherují na stimulovaný endotel
- pronikají do intersticia

.

Fagocytóza

Cytotoxický potenciál

- reaktivní formy kyslíku
- hydrolytické enzymy
- antibakteriální proteiny a peptidy

3.3.4 Žírné buňky a bazofily

3.3.5 Eozinofily

3.3.6 Lymfocyty T a B, přirození zabíječi (NK-buňky)

Regulační funkce leukocytů

Úloha v zánětové odpovědi

- výkonná
- signální
- regulační

Komunikace mezi zánětovými systémy

- povrchové membránové receptory (kontakt zánětových buněk)
- mediátory

Mediátory

Cytokiny

Proteiny (produkované různými buňkami) které prostřednictvím interakcí se specifickými receptory regulují funkce cílových buněk.

Při zánětu

- prozánětové cytokiny prvního sledu: interleukin IL-1β a TNF-α. produkované aktivovanými mononukleáry
- protizánětové cytokiny jsou interleukiny IL-4, IL-10 a IL-13

3.4 *Plazmatický koagulační systém*

- aktivace cestou tkáňového faktoru exprimovaného aktivovanými monocyty a endotelem

3.5 *Komplement*

4 Lokální zánětová odpověď

Základní symptomy lokálního zánětu

- zčervenání (rubor)
- vyšší teplota (calor)
- edému (tumor)
- bolest (dolor)
- porucha funkce v dané oblasti (functio laesa)

5 Celotělová zánětová odpověď – systémový zánět

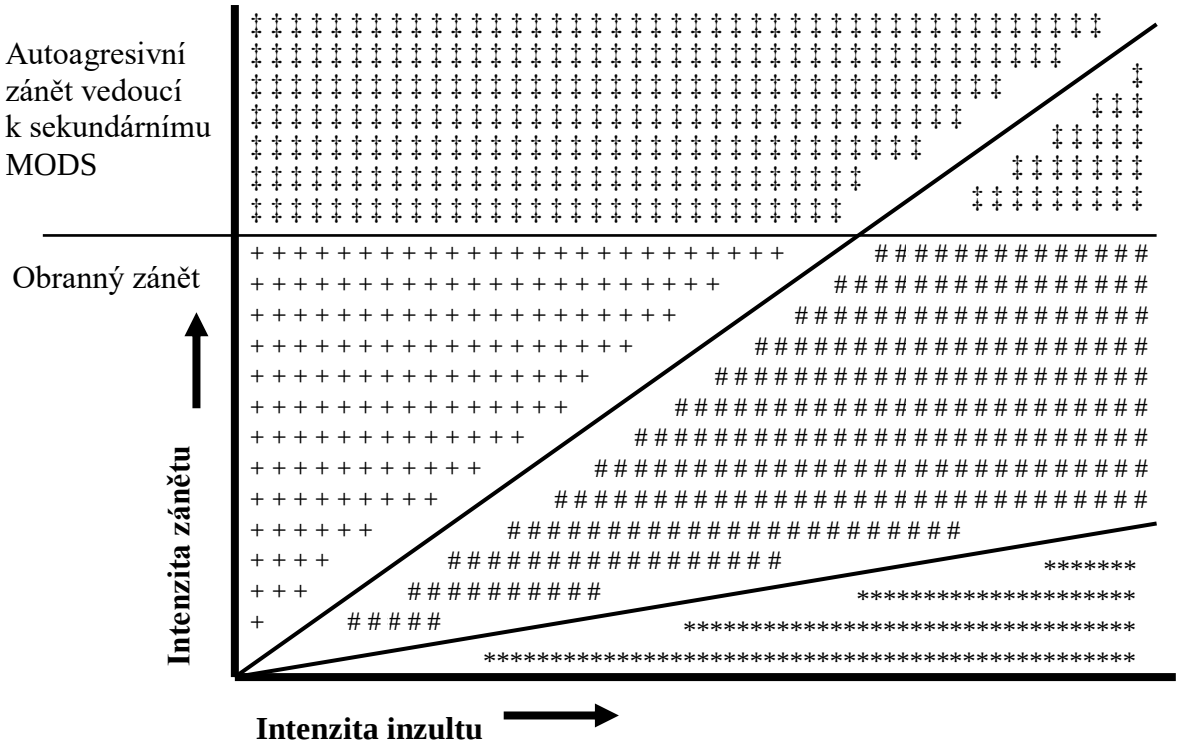
- Na systémový inzult organizmus fyziologicky odpovídá celotělovou zánětovou odpovědí.
- Systémová zánětová odpověď nemusí mít autoagresivní charakter.
- Zánětové procesy jsou již delokalizovány, k autoagresi stačí již jen dysregulace.

6 Syndrom systémové zánětové odpovědi organizmu (SIRS)

Definice SIRS

Delokalizovaný a dysregulovaný zánět takové intenzity, kdy dochází k poruchám mikrocirkulace a tedy perfúze vitálních orgánů a tudíž k rozvoji sekundární poruchy funkce orgánů.

- Tato sekundární porucha funkce orgánových systémů **není již vyvolaná primárním nadhraničním inzultem**, ale vlastní autoagresivní celotělovou zánětovou odpovědí organizmu na tento inzult.
- Tato forma systémové autoagresivní zánětové odpovědi (Syndrom systémové zánětové odpovědi, Systemic inflammatory response syndrome - SIRS), vede bez terapeutické intervence k multiorgánovému selhání a smrti organizmu.

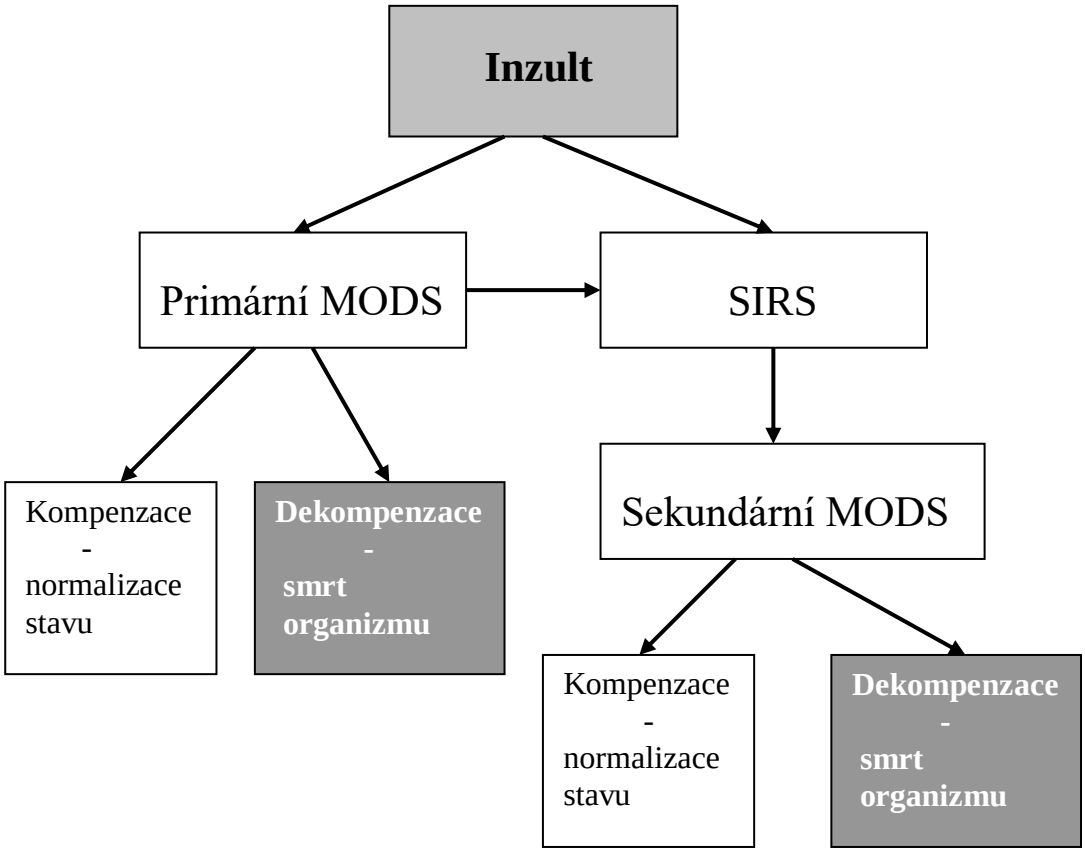


- normální reaktivita organizmu na inzult
* - snížená reaktivita organizmu na inzult
+ - zvýšená reaktivita organizmu na inzult
‡ - autoagresivní systémová zánětová odpověď

Syndrom systémové zánětové odpovědi (SIRS)

Intenzita celotělové zánětové odpovědi závisí na velikosti inzultu. Reaktivita organizmu může být normální, zvýšená, nebo snížená. Při překročení určité hranice intenzity zánětové odpovědi se mění zánět z obranného na autoagresivní a dochází k rozvoji sekundární multiorgánové dysfunkce (sekundární MODS). Autoagresivní je i odpověď na malé inzulty u jedinců se zvýšenou reaktivitou (alergie), stejně jako odpověď normálních jedinců na inzult velké intenzity

7 Multiorgánová dysfunkce při systémovém zánětu – primární a sekundární MODS



Primární a sekundární MODS

Systémový nadhraniční inzult může vést k okamžitému selhání vitálních funkcí organizmu a jeho smrti v důsledku primární multiorgánové dysfunkce dříve, než je organizmus schopen systémovou zánětovou odpověď rozvinout. Pokud však má organizmus dostatek času a obranné potence, reaguje na přetrvávající nadhraniční inzult autoagresivní systémovou zánětovou odpovědí (Syndrom systémové zánětové odpovědi, Systemic inflammatory response syndrome - SIRS). Ta vede bez terapeutické intervence k sekundárnímu multiorgánovému selhání (Syndrom multiorgánové dysfunkce, Multiple organ dysfunction syndrome – MODS) a smrti organizmu

8 Patofyziologie SIRS

Inzult

- hypoxicko-reperfusní poškození
- infekční inzult (endotoxin, jiné mikrobiální toxiny nebo mikroorganizmy samotné)
- primární mediátory (histamin uvolněný degranulovanými žírnými buňkami, anafylatoxiny /C3a, C5a složky komplementu/)
- komplexy antigen-protilátka
- trombin a plazmin (při primárním hemokoagulačním rozvratu)

Obranná reakce

Prvními detekovatelnými známkami obranné reakce po inzultu různé etiologie jsou hemodynamické změny lokální a systémové, způsobené vazodilatací nebo vazokonstrikcí.

Regulace hemodynamických změn

- systémově sympato-adrenální aktivace určující orgánovou distribuci minutového srdečního výdeje
- lokálně v mikrocirkulaci - vazoregulační mediátory produkované endotelem a dalšími zánětovými systémy (NO, PGI_2 x endotelin-1, tromboxan A2)

Reakce endotelu

Stimulace endotelu

Systémová stimulace mikrovaskulárního endotelu - klíčový proces při rozvoji poruch mikrocirkulace

- produkce protektivních mediátorů (vazodilatační a antitrombotické)
- kontrakce buněk na bazální membráně a exprese P-selektinu (zprostředkování volné adheze a koulení neutrofilů)
- deskvamace starých endotelových buněk, vznik intercelulárních mezer, porušení povrchu endotelu
- produkce vazokonstrikčních a protrombotických mediátorů

Výsledkem procesu stimulaceje trombogenní intima se zvýšenou permeabilitou.

Reverzibilita

Rychlá stimulace endotelu primárními mediátory a rozvoj akutní zánětové reakce během několika minut je proces nezávislý na proteosyntéze. Endotelové buňky jsou rychle aktivní, avšak tato aktivita bez další stimulace během několika desítek minut odeznívá.

Aktivace dalších komponent zánětu

Při přetrvávání inzultu

Aktivace endotelu, destiček, neutrofilů, plazmatického koagulačního systému a komplementu

- Aktivace endotelu
    - při přetrvávajícím inzultu (hodiny)
    - aktivace mononukleárů, produkce cytokinů (TNF-α a IL-1β)
    - na aktivovaných monocytech exprimovány adhesivní receptory a tkáňový faktor (spuštění chronického hemokoagulačního rozvratu)
    - endotel aktivovaný prozánětovými cytokiny - produkce adhezivních receptorů, exprese tkáňového faktoru
    - reorganizace endoteliálního cytoskeletonu
    - buňky zůstávají v aktivovaném stavu
- chemotakticky koncentrovány neutrolily - aktivace na poškozené intimě (reakce potencující hypoxii)
- rozvoj intersticiálního edému a mikrotrombotizace
- edém hydrostaticky komprimující lymfatickou drenáž i cévní řečiště
- přechod tkáňových buněk na anaerobní metabolizmus (snížení pH na optimum pro hydrolytické enzymy uvolňované neutrofily a destičkami)
- hypoxie a dysfunkce orgánu

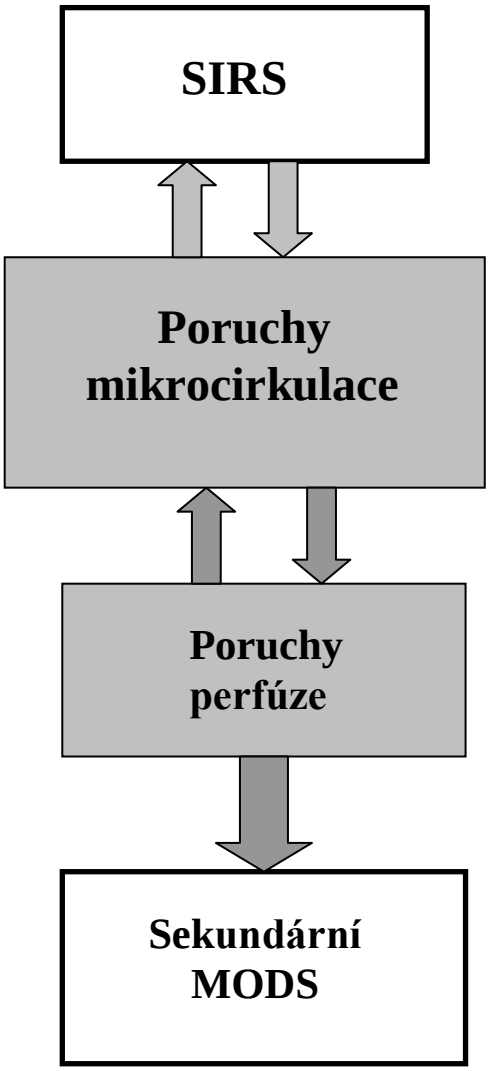
Reverzibilita

Aktivace mononukleárů k produkci TNF-α a IL-1β je inhibována kortikosteroidy uvolňovanými po aktivaci hypothalamo-adrenální stresové osy. Tento stav klinicky akutních poruch mikrocirkulace může být za podmínek odstranění inzultu a adekvátní intenzivní péče rychle reverzibilní.

Poškození tkání

Míra ireverzibility sekundární orgánové dysfunkce ovlivněna:

- nekrotickým poškozením tkání
- změnou intimy cév indukovanou prozánětovými cytokiny
- v chronické fázi proliferací méně hodnotných buněk při reparačních procesech tkání (fibroblasty, buňky hladkého svalstva)
- apoptóza (indukována v tomto stavu)



Vznik sekundární multiorgánové dysfunkce (sekundární MODS)
Poruchy mikrocirkulace v průběhu autoagresivní systémové zánětové odpovědi (SIRS) vedou k poruše perfúze orgánů a k jejich hypoxii. Následkem je multiorgánová dysfunkce (sekundární MODS) až ireverzibilní selhání. Sekundární MODS je přímým důsledkem autoagresivního SIRS.

9 Diagnostická kritéria SIRS

V současnosti je známa obecná definice SIRS, jsou definovány vyvolávající podněty a známý patofyziologický podklad dynamiky SIRS.

Slabinou SIRS jako syndromu zůstávají diagnostická kritéria.

Konsensuálně vytvořená diagnostická kritéria SIRS (Tab.) nemají výpovědní hodnotu o dynamice a závažnosti SIRS z hlediska poškození a smrti organizmu.

Příznaky	Hodnocené faktory
Tělesná teplota	>38°C nebo <36°C
Tepová frekvence	>90 tepů/min
Dechová frekvence* Parciální tlak CO2 v arteriální krvi (PaCO2)*	Dechová frekvence >20 dechů/min $PaCO_2$ <32 mm Hg
Počet leukocytů** Procento nematurovaných forem neutrofilních granulocytů**	>12 000/mm^3 nebo <4 000/m^3 >10%

*pozitivita daného parametru je dána přítomností alespoň jednoho ze dvou uvedených kritérií
**pozitivita daného parametru je dána přítomností alespoň jednoho ze dvou uvedených kritérií

Kritéria SIRS

Diagnostická kritéria přítomnosti syndromu systémové zánětové odpovědi (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS). Přítomnost SIRS je dána přítomností dvou nebo více z uvedených příznaků (Bone et al., 1992).

- intenzívní péče - farmakologicky ovlivňována tachykardie a tachypnoe
- uvedená kritéria SIRS - zánětová odpověď nízké intenzity (nemusí být autoagresivní)
- problémem nalezení vhodných diagnostických znaků autoagresivity

10 Vztah SIRS a sepse

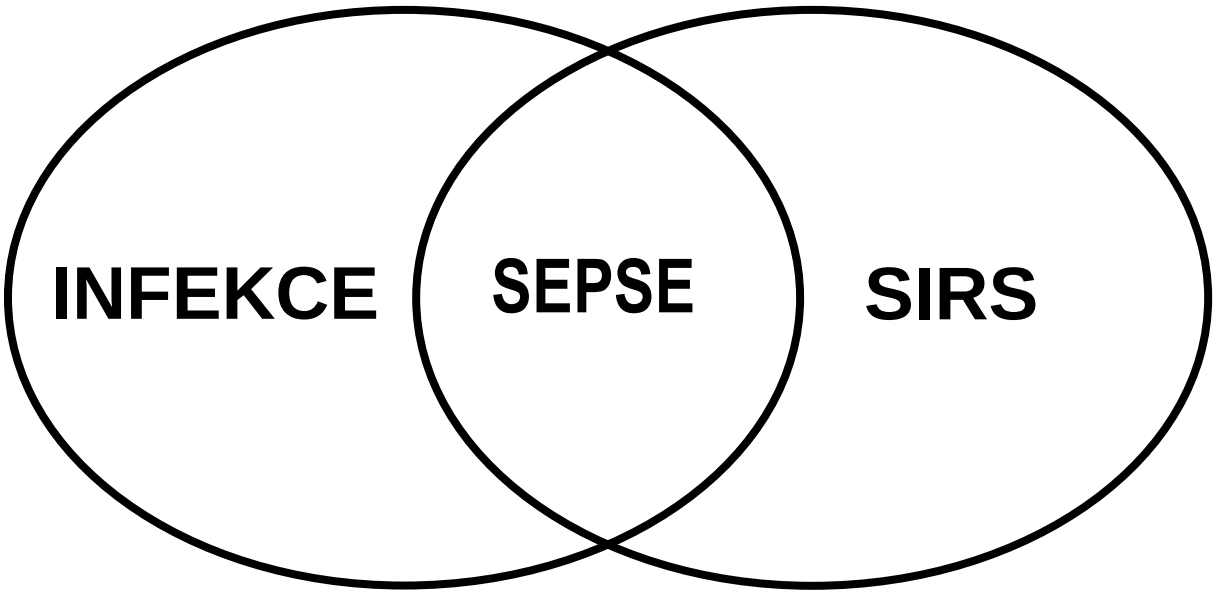
Rozvinutý neinfekční SIRS zpravidla přechází v sepsi.

Sepse je nejčastějším příkladem závažného SIRS na infekčním podkladě.

Sepse je podmnožinou SIRS (Obr.).

Příčina vzniku sepse:

- selhání mikrocirkulace střevní stěny v průběhu SIRS - translokace endotoxinu a bakterií
- invaze mikroorganizmů na poškozené tkáně



Množinový vztah mezi SIRS, sepsí a infekcí
Rozvinutý systémový zánět (SIRS) vzniklý působením neinfekčních inzultů zpravidla přechází v sepsi. Sepse je nejčastějším příkladem závažného SIRS na infekčním podkladě. Sepse je podmnožinou SIRS.