

Systemová zápalová odpoveď – SIRS

A: Lokálna zápalová odpoveď

Zápal je stereotypná, najčastejšie lokálna odpoveď, sprevádzaná aj systémovými prejavmi rôznej intenzity, ktorú vyvoláva poškodenie, deštrukcia tkaniva. Je zameraný na likvidáciu, odstránenie, zriedenie alebo vylúčenie škodliviny, či poškodeného tkaniva, prípadne na ohraničenie škodliviny a následnú reparáciu vzniknutého defektu.

Existujú rôzne kritériá klasifikácie zápalových procesov

časový faktor – akútny, perakútny, chronický

hlavný prejav zápalu – alteratívny, exsudatívny, proliferatívny

rozsah poškodenia – povrchový, hlboký, ohraničený, neohraničený atd.

Zápalová reakcia pozostáva z:

vazodilatácie – rozšírenia ciev, ktorého zmyslom je zvýšenie prietoku krvi danou oblasťou a tak zabezpečiť prísun všetkých potrebných súčastí zápalovej reakcie – bunky, mediátory...

zvýšenej permeability cievnej steny – ktorá umožní difundovateľným zložkám dosiahnuť zápalové ložisko

prieniku buniek do poškodeného miesta – infiltrácia, pri zvýšenej priepustnosti cievnej steny, bunky prechádzajú do tkaniva na základe chemotaktických signálov

zmien biosyntetických, metabolických (katabolických, anabolických) profilov mnohých orgánov /pečeň, slezina, uzliny/

aktivácie imunitného systému – vrátane buniek ako i enzymatických plazmatických systémov, ktorá je priamoúmerná závažnosti poškodenia tkaniva

Vonkajšie znaky lokálneho zápalu - calor, rubor, tumor, dolor, functio laesa - sú dôsledkom uvedených zmien.

B: Reakcia akútnej fázy

Jednou z charakteristík eukaryotických organizmov je prítomnosť obranných a adaptačných mechanizmov slúžiacich na zaistenie stability vnútorného prostredia pri narušení jeho integrity. Tieto fyziologické procesy obrannej a reparačnej povahy sprevádzajú tkanivové poškodenie spôsobené infekčnými a ďalšími noxami (popálenie, úrazy, postiradiačná hemolýza, excesívna fyzická námaha) a označujú sa súhrnne názvom **reakcia akútnej fázy**.

Reakcia akútnej fázy predstavuje uniformnú adaptačnú odpoveď na narušenie integrity organizmu. Ide o súhrn zmien iniciovaných, udržiavaných a potencovaných humorálnymi faktormi, predovšetkým prozápalovými cytokínmi a systémom hypotalamus-hypofýza-nadoblička. Reakcia akútnej fázy zahŕňa deje imunitnej povahy, všetky systémové zmeny v oblasti endokrínnej a metabolickej, syntézu proteínov akútnej fázy v pečeni, zmenu vodnej a elektrolytovej rovnováhy, pyretickú reakciu a ďalšie procesy. Reakcia akútnej fázy je časovo aj priestorovo limitovaná, jej význam spočíva hlavne v:

- udržaní vodnej, elektrolytovej a teplotnej homeostázy
- aktivácii protiinfekčných procesov
- odstraňovaní ireverzibilne poškodeného tkaniva
- zabezpečení dostatočnej ponuky energie
- zabezpečení dostatočnej ponuky stavebného materiálu, hlavne AMK pre tvorbu protilátok, enzýmov a hormónov potrebných pre regeneračné a reparačné deje

C: Systémová zápalová odpoveď - SIRS

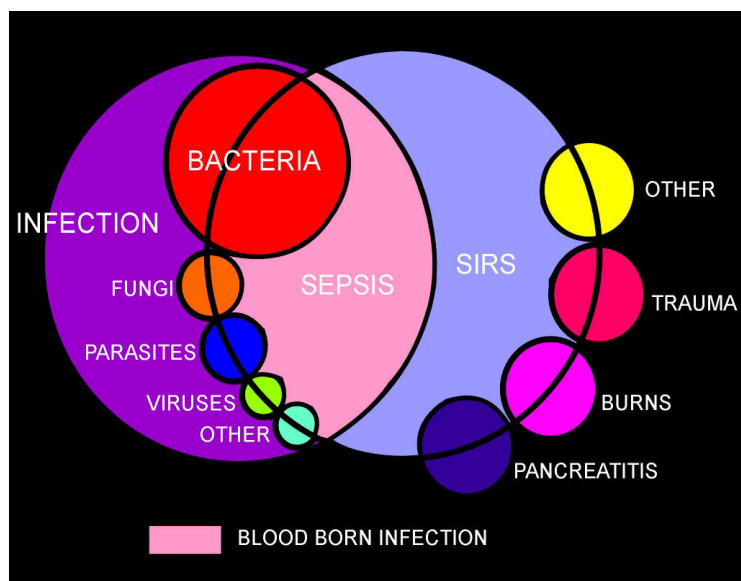
V roku 1992 ACCP (American College of Chest Physicians) a spoločnosť pre urgentnú medicínu definovali SIRS – systémovú zápalovú odpoveď organizmu – **ako systémovú odozvu na infekčné a neinfekčné noxy, ktorá sa prejavuje prítomnosťou dvoch alebo viacerých z nasledujúcich príznakov:**

- zvýšenie telesnej teploty nad 38 °C, alebo pod 36°C
- zvýšenie frekvencie srdca na viac ako 90/min
- zvýšenie frekvencie dýchania nad 20/ min, alebo pokles PaCO₂ na menej ako 32 mmHg (4,25kPa)
- abnormálne počty Le (viac ako 12 000/μL, alebo ich zníženie pod 4 000/ μL, viac ako 10% mladých vývojových foriem Le, prípadne prítomnosť tyčiek)

Znaky SIRS uvedené vyššie, nemusia byť prítomné všetky. Znaky môžu byť modifikované u malých detí (novorodencov, dojčiat), ako aj u seniorov. Pacienti užívajúci B blokátory, alebo blokátory kalciových kanálov nemusia mať tachykardiu, ktorej vzniku bráni práve uvedená liečba. Hoci krvný tlak nie je zahrnutý v 4 diagnostických kritériách, je tiež stále dôležitým markerom SIRS. Pretrvávajúca hypotenzia alebo hypotenzia slabo reagujúca na liečbu môže byť znakom progresie ochorenia.

SIRS je teda nešpecifická reakcia organizmu na akútne ohrozenie, je obrannou odpoveďou organizmu určenou na lokalizovanie a elimináciu endogénnych a/alebo exogénnych nox vedúcich k jeho iniciovaniu. Ide teda o **intenzívnejšiu reakciu v porovnaní s reakciou akútnej fázy**. Môže viesť ku komplexnému narušeniu homeostázy a potenciálne deštruktívnemu pôsobeniu na organizmus v podstate vplyvom vlastnej obrannej reakcie, ktorá prebieha neprimerane intenzívne.

SIRS nie vždy musí byť spojená s infekciou – myslí sa tým prítomnosť mikroorganizmov v tkanivách alebo telových dutinách, ale môžu k nej viesť aj iné procesy ako trauma, ischémia, hemolýza a podobne. V súvislosti s definovaním pojmu SIRS je potrebné definovať aj ďalšie pojmy ako bakteriémia, sepsa, septický šok a syndróm multiorgánového zlyhania, aby bolo možné uvedené procesy rozlíšiť (v tabuľke sú uvedené rozdiely medzi jednotlivými patologickými procesmi)



SIRS	Dva alebo viac symptómov 1. teplota tela > 38°C or <36°C 2. tachykardia > 90 úderov/min 3. frekvencia dýchania > 20 dychov/min alebo PaCO ₂ < 4.3 kPa 4. Le > 12 x 10 ⁹ /l or < 4 x 10 ⁹ /l or > 10% nezrelých foriem
Sepsa	SIRS spôsobený závažnou infekčnou príčinou, musí byť dôkaz, že mikroorganizmy sú prítomné v krvi, pozitívna hemokultúra
Bakteriémia	prítomnosť mikroorganizmov /baktérií v krvi, avšak bakteriémia nemusí viesť vždy k vzniku SIRS, alebo sepsy
Sepsou indukovaná hypotenzia	zníženie hodnoty systolického tlaku krvi pod 90 torr, alebo o viac ako 40 torrov u hypertonikov pri absencii inej jednoznačnej príčiny hypotenzie
Septický šok	klinický syndróm vznikajúci ako komplikácia sepsy, vyplývajúci z poškodenia mikrocirkulácie v dôsledku perzistujúcej hypotenzie rezistentnej na substitúciu tekutín a podávanie vazopresorov
MODS	syndróm multiorgánového zlyhania – klinický prejav dysfunkcie viacerých orgánov a systémov spôsobený poškodením mikrocirkulácie a dôsledkami neadekvátnej perfúzie tkanív

podľa Paterson a Webster

D: Príčiny SIRS

Infekčné príčiny SIRS	Neinfekčné príčiny SIRS
bakteriálne infekcie infekcie rán (popáleniny, chirurgické rany, diabetická noha a jej infekčné komplikácie) cholecystitída cholangoitída iné vnútrobrušné infekcie pneumónie nozokomiálne ako aj komunitné urogenitálne infekty plynová gangréna meningitída iné ochorenia	akútna črevná ischémia pankreatitída krvácanie z gitu autoimunitné ochorenia popáleniny aspirácia cirhóza neprimeraná reakcia na lieky kokaín amfetamíny teofylín vo vysokej dávke infarkt myokardu traumy

podľa Burdette a Pasilo

Patofyziológia

Patomechanizmy podieľajúce sa vzniku SIRS zahŕňajú humorálnu a celulárnu odpoveď, reakciu komplementu, aktiváciu cytokínovej kaskády a mnohé ďalšie

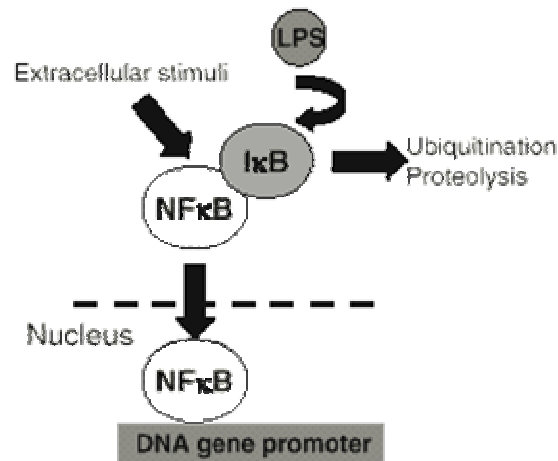
- I. fáza: nasleduje bezprostredne po, alebo v krátkom čase od pôsobenia vyvolávajúceho stimulu, **dochádza k lokálnemu uvoľneniu cytokínov**, ktoré iniciujú zápalovú odpoveď, a v nej obsiahnuté mechanizmy napomáhajú odstráneniu poškodeného tkaniva a reparácii defektu. Súčasne dochádza aj k aktivácii retikuloendotelového systému
- II. fáza: **malé množstvo takto uvoľnených cytokínov sa dostáva do cirkulácie** čo vedie k zlepšeniu – „zefektívneniu“ lokálnej zápalovej odpovede. Tento proces vedie k uvoľneniu rastových faktorov, k „náboru“ makrofágov a doštičiek. Rozsah zápalu a intenzita zápalovej odpovede sú v tomto štádiu dobre kontrolované parametre, a to **poklesom hladiny proinflamačných faktorov a produkciou endogénnych antagonistov týchto proinflamačných faktorov**. Týmto mechanizmom sa udržuje homeostáza – kontrola intenzity zápalového procesu
- III. fáza: ak sa nepodarí uvedenými procesmi obnoviť homeostázu dochádza k vzniku výraznej systémovej reakcie, čo sa prejaví **vznikom SIRS**. Produkcia cytokínov stráca svoj protektívny potenciál a skôr sa prejavuje tendencia k ich deštruktívnemu pôsobeniu v zmysle negatívneho ovplyvnenia cirkulácie až prejavom MODS

E: Iniciovanie SIRS

Pri infekčnej etiológii SIRS sa zápalová kaskáda sa aktivuje prostredníctvom **endo**, alebo **exotoxínov** produkovaných mikroorganizmami. Okrem endo a exotoxínov dokážu SIRS iniciovať aj komplexy antigén+ protilátka, alebo niektoré zložky komplementu. Tieto vedú k aktivácii tkanivových makrofágov, monocytov, mastocytov, doštičiek aj endotelových buniek. Tieto bunky produkujú celý rad cytokínov, (cytokíny sú rozpustné nízko molekulové glykoproteíny, ktoré regulujú imunitné procesy, v nízkych koncentráciách majú parakrinné efekty, avšak vo vysokých koncentráciách môžu mať endokrinný efekt – čiže ich účinky sa prejavujú aj na systémovej úrovni, nielen na lokálnej) z nich sú najdôležitejšie **TNF α a Interleukín 1 (IL1)**.

Tieto cytokíny odštiepia molekulu inhibujúcu **NF κ B (obr.č. 1)**. Ak je **NF κ B** deinhibovaný, iniciuje produkciu mRNA, ktorá indukuje produkciu prozápalových cytokínov. **IL-6, IL-8 a interferón gama** sú primárne proinflamačné mediátory indukované NF κ B. In vitro výskum ukázal, že glukokortikoidy môžu inhibovať produkciu NF κ B. **TNF α - and IL-1** sú produkované vo zvýšenom množstve v časovom horizonte 1 hod po inzulte a majú súčasne lokálne ako aj systémove účinky, pričom ich účinky v organizme sa navzájom potenciujú. Podané jednotlivo v pokuse majú mierne hemodynamické dôsledky, podané v kombinácii vedú k poškodeniu pľúcneho tkaniva a ťažkej, na liečbu rezistentnej hypotenzii. **TNF α a IL-1** sú zodpovedné za horúčku a uvoľnenie stresových hormónov (noradrenalín, vazopresin) a aktiváciu systému RAA.

Obrázok znázorňuje aktiváciu nukleárneho faktora kappa B (NF κ B); NF κ B je primárny transkripčný faktor existujúci v neaktívnej forme v cytoplazme vo forme komplexu s inhibičnou podjednotkou I κ B. Odpoveďou na vonkajšie stimuly, ako aj na prítomnosť lipopolysacharidu je prerušenie väzby s inhibičnou podjednotkou, transport do jadra a začatie transkripcie príslušných génov.



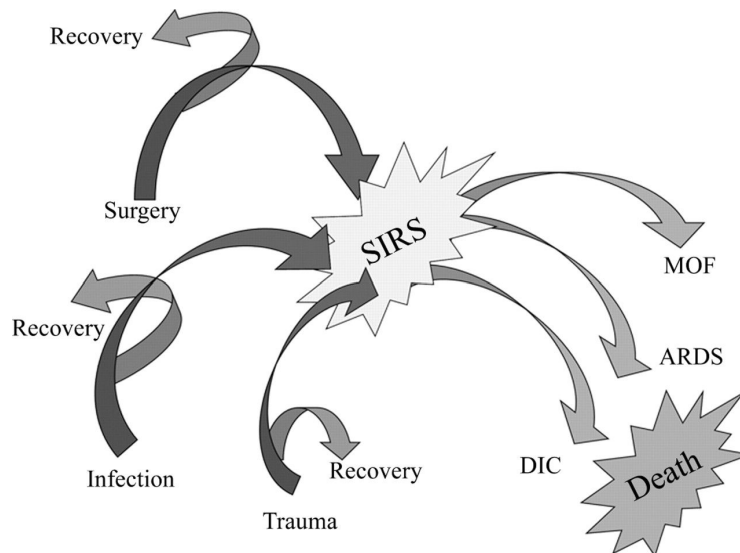
Iné cytokíny, hlavne IL-6, stimulujú uvoľnenie proteínov akútnej fázy ako je C-reaktívny proteín (CRP). Prozápalové interleukíny priamo alebo cestou druhých poslov aktivujú

koagulačnú kaskádu
komplementovú kaskádu
produkcii NO
produkcii doštičky aktivujúceho faktora
produkcii prostaglandínov a leukotriénov.

Množstvo prozápalových polypeptidov pochádza z aktivácie komplementu. C3a a C5a zložiek komplementu, ktoré **sú zodpovedné za vazodilatáciu a zvýšenie vaskulárnej priepustnosti**, ako aj za **poškodenie endotelu**, čiže je to viacero spolupôsobiacich mechanizmov vedúcich potenciálne až k multiorgánovému zlyhaniu.

Pre pochopenie progresie SIRS je dôležité vysvetlenie vzťahov medzi **zápalom a koagulačnou kaskádou**. IL-1 and TNF- α **priamo poškodzujú povrch endotelových buniek**, čo vedie k expresii tkanivového faktora, tkanivový faktor ďalej vedie k produkcii trombínu, čím sa posúva rovnováha medzi prokoagulačnými a antikoagulačnými faktormi v prospech koagulácie. Fybrinolyza je pri zápale porušená pretože IL-1 a TNF- α stimulujú **produkcii PAI 1** - plasminogen activator inhibitor-1.

Prozápalové mediátory taktiež zozkladajú prirodzene sa vyskytujúci antikoagulačný mediátor **anititrombín III** a aktivovaný **proteín C (APC)**. Porušenie rovnováhy v koagulačnom systéme vedie pri SIRS ku komplikáciám v zmysle mikrovaskulárnej trombózy – ktorá tiež prispieva k rozvoju multiorgánového zlyhania.



F: Mechanizmus vzniku symptómov a znakov SIRS:

horúčka – pôsobenie $\text{TNF}\alpha$ a IL-1 na termoregulačné centrum v hypotalame vedie k jeho nastaveniu na vyššiu hodnotu a termoregulácia sa udržiava na tejto novej úrovni až dovtedy, dokým nepoklesne hladina pyrogénov v organizme

hypotenzia – vzniká v dôsledku poklesu periférnej cievnej rezistencie (vazodilatácia), čiastočne aj kardioinhibičnými vplyvmi zápalových cytokínov

tachykardia – pri poklese pri poklese TK krvi dochádza k inhibícii baroreceptorov v oblúku aorty a prejaví sa prirodzene vysoká aktivita sympatického centra v predĺženej mieche, vplyv sympatika na srdce sa prejaví zvýšením frekvencie srdca a zvýšením sily kontrakcií, okrem toho, ak je súčasne aj horúčka – zvyšuje sa intenzita bazálneho metabolizmu (dochádza k metabolicky podmienenej vazodilatácii), tkanivá potrebujú zvýšiť dodávku kyslíka pre oxidatívne procesy. Tachykardia je jeden z kompenzačných mechanizmov, ktorý sa môže podieľať na zvyšovaní dodávky kyslíka do tkanív

zvýšená frekvencia dýchania a hypokapnia – stimulácia dýchania je komplexný proces, na ktorom sa môže podieľať viacero mechanizmov, pri horúčke napríklad je zvýšená spotreba kyslíka, je zvýšená teplota v dýchacom centre – stimulácia ventilácie, zmena PaCO_2 závisí od charakteru dychového vzoru, rýchle a plytké dýchanie – ako príklad je možné uviesť panting – termoregulačné dýchanie, je ventilovaný len mŕtvy priestor, pričom k hypokapnii nedochádza
 zrýchlené dýchanie s hyperventiláciou – tu už je prejavom hypokapnia, (ak dochádza k ventilácii nielen mŕtveho, ale aj alveolárneho objemu)
 na podklade hyperventilácie sa môže vyvinúť respiračná alkalóza

zmeny počtu Le – pôsobením cytokínov s prozápalovým účinkom dochádza k mobilizácii bieleho krvného radu z kostnej drene, tým sa zvyšuje počet Le v periférnej krvi, v niektorých prípadoch je stimulácia cytokínmi intenzívna a do periférnej krvi sa vyplavia aj mladé formy leukocytov s nesegmentovaným jadrom tzv. tyčky, Le prestupujú do tkanív pri zvýšenej

priepustnosti kapilár a na základe zvýšenej chemotaxie a ich pool v krvi sa nestačí doplniť zo zdrojov v kostnej dreni, prípadne kostná dreň nedokáže vyprodukovať ďalšie Le – to sa prejaví poklesom ich počtu v periférnej krvi

G: Rovnováha zápalovej a protizápalovej odpovede organizmu

Intenzita a priebeh systémovej zápalovej odpovede je regulovaná aktivitou prozápalových a protizápalových faktorov na lokálnej i systémovej úrovni. Proti systémovej zápalovej odpovedi organizmus **disponuje systémom, ktorý „antagonizuje“ systémovú zápalovú odpoveď - counter inflammatory response system (CARS)**. Tento systém je aktivovaný súčasne so vznikom SIRS a **prebieha súčasne s ním**. Predstavuje súčasť mechanizmu negatívnych spätných väzieb cytokínovej a endokrinnéj siete (kam patrí aj os hypotalamus-hypofýza-nadoblička) a limituje rozsah a trvanie systémovej zápalovej odpovede. Vzájomná rovnováha medzi SIRS a jeho prirodzeným endogénnym antagonistom CARS určuje rovnováhu medzi obrannou zápalovou odpoveďou a mierou imunosupresie.

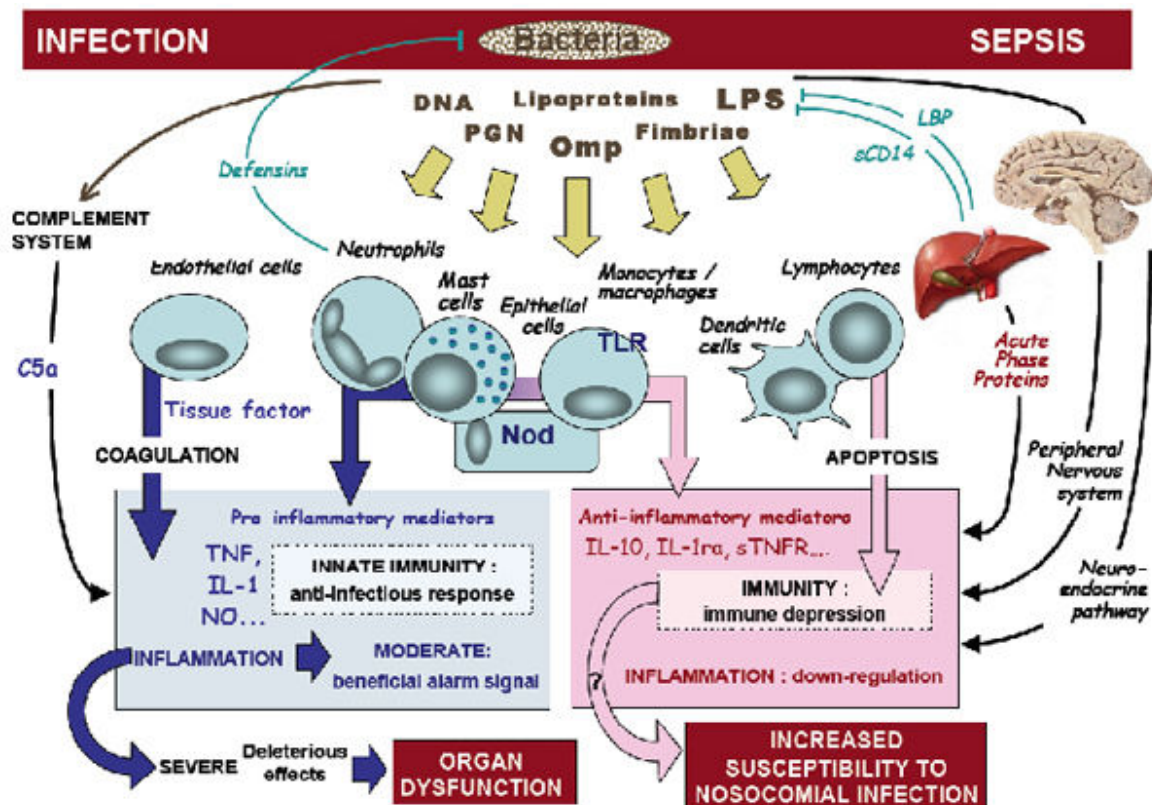
Kompenzačná protizápalová odpoveď zahŕňa:

- cytokíny s protizápalovým pôsobením IL-4 a IL-10 - zodpovedné za zníženie produkcie TNF- α , IL-1, IL-6, a IL-8
- produkciou antagonistov receptorov pre TNF- α , a IL-1. Títo antagonisti sa buď naviažu na cytokín a tým ho inaktivujú alebo blokujú receptor pre cytokín, čím blokujú podstatu jeho biologického účinku
- aktivácia osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička s nadprodukciou glukokortikoidov, ktoré účinkujú ako inhibítory produkcie prozápalových faktorov – potlačia zápalovú odpoveď

Aktuálny stav pacienta, prípadne komorbidity môžu ovplyvniť funkciu tohto „SIRS antagonistického systému“ a teda pacientov stav sa môže zhoršovať v zmysle progresie SIRS. Rovnováha medzi SIRS a CARS determinuje pacientovu prognózu po pôsobení primárneho inzultu.

Ako sme už uviedli, súčasne s aktiváciou systémovej zápalovej odpovede sa aktivuje aj jej antagonistický systém, pričom zmyslom tohto antagonizmu je udržať rovnovážny stav v cytokínovej sieti teda udržať rovnováhu v pôsobení prozápalových a protizápalových cytokínov. Ak sa nevytvorí rovnováha, môžu nastať dve extrémne situácie z hľadiska ich systémoveho pôsobenia.

1. pri masívnom vzostupe prozápalových cytokínov sa vyvíja prehnaná systémová zápalová odpoveď, ktorá býva príčinou včasnej mortality
2. pre prevahe antagonistického systému CARS – teda protizápalových cytokínov sa rozvíja imunosupresie s mortalitou v neskoršej fáze klinického priebehu



H: Vznik syndrómu multiorgánového zlyhania MODS (Multiple organ dysfunction syndrome)

Multiorgánová dysfunkcia sa môže vyvíjať v prípade nepriaznivého priebehu SIRS, najčastejšie sa postihnúť týka obličiek, pečene, pľúc, mozgu a srdca.

Mechanizmy vedúce k vzniku multiorgánovej dysfunkcie

1. vazodilatácia – abnormálna distribúcia cirkulujúceho objemu krvi – hypoperfúzia
2. zvýšenie priepustnosti kapilár – porušenie Starlingových síl – prestup tekutiny mimo cievy
3. poškodenie endotelu, s tvorbou adhezívnych molekúl a malých trombov – rozvoj DIC
4. produkcia reaktívnych foriem kyslíka neutrofilmi
5. produkcia proteáz neutrofilmi
6. produkcia NO indukčnou NOS, refraktérna vazodilatácia

Obličky

- vznik **akútnej renálnej insuficiencie** – prejaví sa znížením tvorby moču – oligúriou, prípadne anúriou, ak pretrváva dlhšie, dochádza v organizme k hromadeniu dusíkatých látok, látok kyslej povahy, rozvratu vodného a minerálovej homeostázy
- **mechanizmov podieľajúcich sa na vzniku obličkovej dysfunkcie je viac**
- porušená autoregulácia prietoku krvi obličkami
- relatívna hypovolémia pre mediátormi a cytokínmi navodenú vazodilatáciu
- v obličkách sa na základe ich hypoperfúzie aktivuje systém RAA

Pľúca

- poškodenie endotelu pľúcnych ciev produktami aktivovaných neutrofilov
- poškodenie penumocytov I typu – znížené množstvo surfaktantu
- mikrotelektázy

- prestup tekutiny do IST priestoru /alveolárne septá/, neskôr aj do alveol, edémová tekutina obsahuje bielkoviny, aj imunokompetentné bunky
- narušenie mechaniky dýchania, narušenie výmeny plynov, narušenie surfaktantu – **rozvoj syndrómu dychovej tiesne dospelých ARDS**

Kardiovaskulárny systém

- srdce aj cievy sú citlivé na pôsobenie prozápalových cytokínov a vazoaktívnych látok produkovaných počas SIRS
- NO produkovaný počas SIRS indukčnou NO syntázou - môže prispievať k poklesu tlaku pri SIRS spolu s pôsobením iných vazoaktívnych substancií.
- odpoveďou na pokles krvného tlaku je znížená stimulácia baroreceptorov, aktivácia sympatika – kompenzácia zníženého efektívneho artériového objemu úpravou minútového objemu (\uparrow f srdca a \uparrow sily kontrakcií), avšak hypotenzia negatívne ovplyvňuje preload, takže sa minútový objem následne **znižuje**. Nezávisle od ovplyvnenia preloadu a afterloadu prozápalové cytokíny, ako aj endotoxíny majú **depressorický efekt na myokard, znížený minútový objem a vazodilatácia** – progresia do MODS

GIT

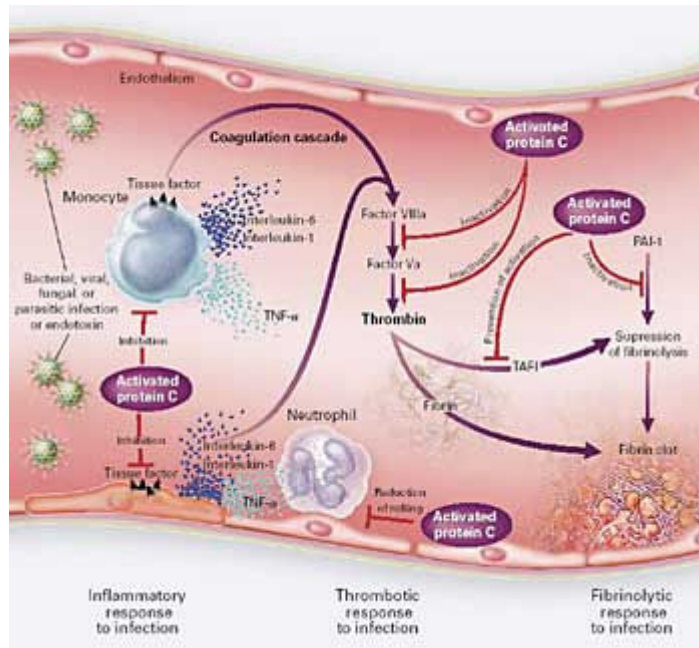
- porucha bariérovej funkcie steny črevnej na podklade hypoperfúzie
- translokácia baktérií, prípadne endotoxínov – ďalšie narušenie hemodynamických parametrov
- potenciálny rozvoj septických komplikácií aj u pacientov, kde primárnym problémom nebola infekcia – teraz na základe translokácie baktérií môže dochádzať ku septickým komplikáciám

Metabolické zmeny

- narušenie regulácie hemodynamiky - neadekvátna distribúcia perfúzie
- periférne tkanivá nemajú dostatok kyslíka a substrátov vzhľadom k svojim metabolickým požiadavkám
- tkanivová hypoxia - anaeróbne metabolické procesy - vzniku laktátu a iných kyslých produktov
- hypoxia v bunkách sa prehľbuje aj mechanizmom zníženej extrakcie v mitochondriách, kde je blokovaný dýchací reťazec – dôsledkom je nedostatok energie v bunke a produkcia reaktívnych foriem kyslíka v mitochondriách

Hematologické komplikácie

- SIRS môže byť komplikovaný poruchami koagulácie
- cytokíny produkované pri SIRS majú prokoagulačný účinok
- tento sa za spoluúčasti poškodenia endotelu podieľa na vzniku disseminovanej intrvaskulárnej koagulácie DIC
- v malých cievach dochádza najprv k tvorbe trombov a následne po „spotrebovaní“ koagulačných faktorov sa prejaví druhý extrém tohto procesu a to je nekontrolované krvácanie
- DIC napomáha vzniku syndrómu multiorgánového zlyhania



Zdroje: Paterson RL, Webster HR: Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. http://www.rcsed.ac.uk/journal/vol45-3_4530010.htm

Burdette SD, Pasilo MA: Systemic inflammatory response syndrome: <http://www.emedicine.medscape.com/article/168943-overview>