

## **ARDS V KLINICKÉ PRAXI**

Kniha vyšla za laskavé podpory společností:



**abbvie**



**Baxter**



Pracujeme společně pro zdravější svět™

---

Podpořeno MZ ČR – RVO-FNOs/2015

**MUDr. Jan Máca a kolektiv**

# **ARDS**

## **v klinické praxi**

**maxdorfjessenius**

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvláště zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Jan Máca, 2015

© Maxdorf, 2015

Illustrations © Maxdorf, 2015

Cover layout © Maxdorf, 2015

Cover Photo © (top) iStockphoto.com / decade3d, (bottom left to right) z archivu autora

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková, Ing. Jana Očenášková**

Ilustrace: **Mgr. Veronika Mrázová; Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-447-0**

#### HLAVNÍ AUTOR

- MUDr. Jan Máca, KARIM FN Ostrava a LF OU

#### SPOLUAUTOŘI

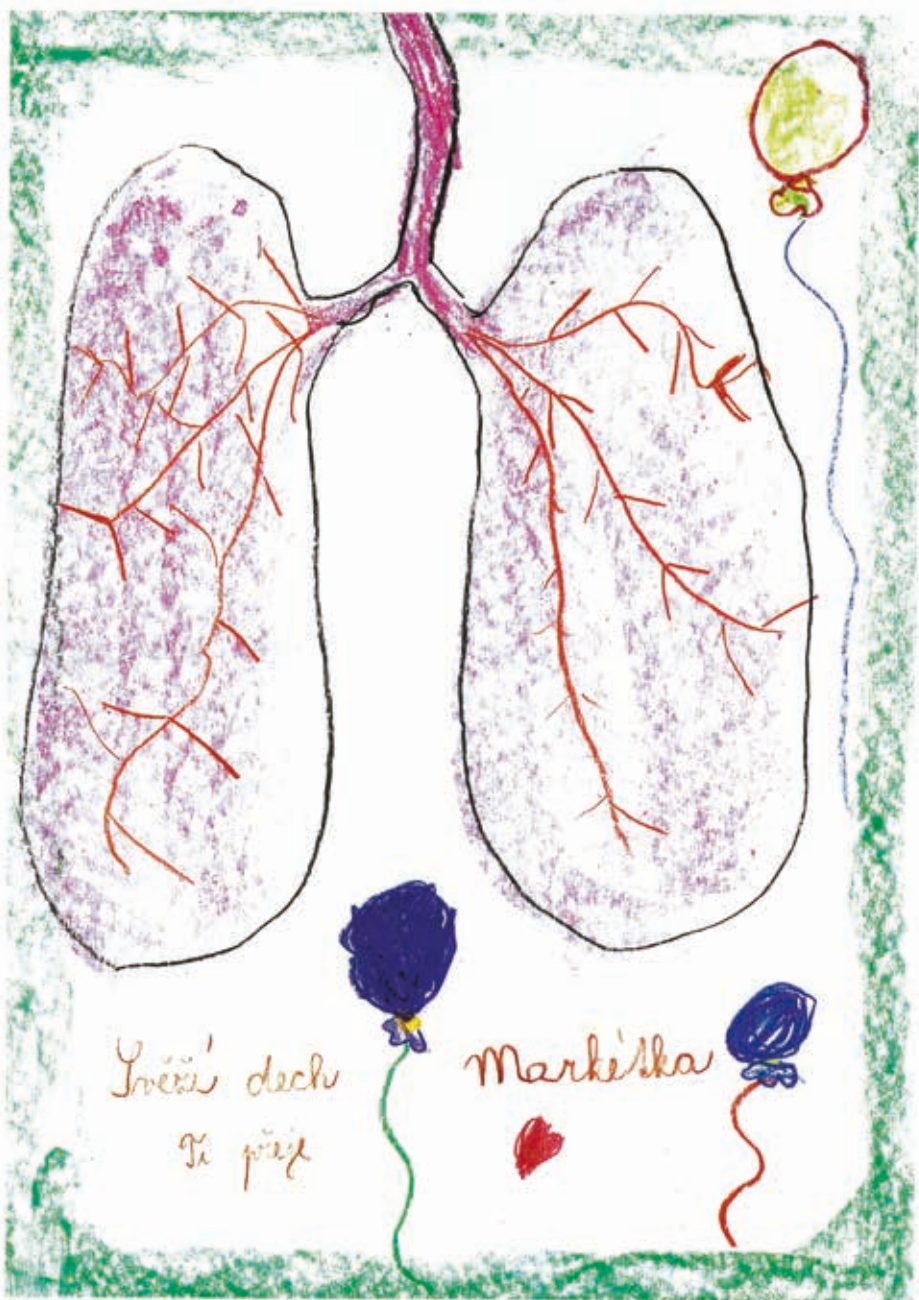
- MUDr. Radim Brát, Ph.D., MBA, Kardiologické oddělení, FN Ostrava
- Prof. Vladimír Černý, Ph.D., KARIM LF UK a FN Hradec Králové
- MUDr. Pavel Dostál, KARIM LF UK a FN Hradec Králové
- MUDr. Igor Dvořáček, Ústav soudní patologie, FN Ostrava, LF OU
- Doc. MUDr. Dvořáčková, Ph.D., MIAC, Ústav patologie FN Ostrava
- Doc. MUDr. David Feltl, Ph.D. MBA., Onkologická klinika FN Ostrava
- Prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D., Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN, Praha
- MUDr. Marcela Káňová, KARIM FN Ostrava a LF OU
- MUDr. Michal Kolář, Ústav hematologie a krevní transfuze 1. LF UK a VFN Praha
- MUDr. Milan Kratochvíl, KARIM LF MU a FN Brno Bohunice
- MUDr. Martin Liberda, Gastroenterologické oddělení, nemocnice Valašské Meziříčí
- MUDr. Jan Rulíšek, KARIM 1. LF UK a VFN Praha
- MUDr. Peter Sklienka, KARIM FN Ostrava a LF OU
- MUDr. Jan Stašek, KARIM LF MU a FN Brno-Bohunice
- MUDr. Bronislav Stibor, Landeskrankenhaus Baden bei Wien, Rakousko a FN Brno
- MUDr. Iva Zámečnicková, Centrum popálenin, FN Ostrava
- MUDr. Josef Závada, KARIM 1. LF UK a VFN Praha

#### ODBORNÝ GARANT

- Prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc., KARIM FN Ostrava a LF OU

#### RECENZENTI

- Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA, KAR 2. LF UK a IPVZ FN Motol, Praha
- MUDr. Ivan Herold, CSc., ARO, Klaudiánova nemocnice, Mladá Boleslav



Markéta Vyhlídalová, 7 let, Ostrava, 2015

---

# OBSAH

<b>Poděkování</b> . . . . .	12
<b>1 Úvodní slovo autora</b> . . . . .	13
<b>2 Historie ARDS</b> . . . . .	15
<b>3 Epidemiologie ARDS</b> . . . . .	22
3.1 Incidence . . . . .	22
3.2 Mortalita . . . . .	25
<b>4 Etiologie ARDS</b> . . . . .	30
4.1 Sepse, SIRS a multiorgánové selhání ve vztahu k ARDS . . . . .	32
4.2 Akutní pankreatitida a ARDS . . . . .	55
4.3 Popáleninové trauma a ARDS . . . . .	65
4.4 Pneumonie a ARDS . . . . .	81
4.5 Aspirace a ARDS . . . . .	130
4.6 Trauma a ARDS . . . . .	143
4.7 Tuková embolie . . . . .	167
4.8 Kardiopulmonální bypass (mimotočlní oběh) a ARDS . . . . .	179
4.9 TRALI (transfusion-related acute lung injury), akutní plicní postižení v souvislosti s transfuzí krevních derivátů . . . . .	189
<b>5 Patogeneze a patofyziologie ARDS</b> . . . . .	200
5.1 Úvod . . . . .	200
5.2 Stručný popis jednotlivých fází ARDS (patogeneticky, morfologicky) . . . . .	200
5.3 Stručný popis rozvoje inflamatorního plicního poškození při ARDS (patofyziologicky, časově) . . . . .	203
5.4 Typy plicního inzultu . . . . .	203
5.5 Průběh zánětlivé odpovědi na inzult . . . . .	205
5.6 Závěr . . . . .	256
<b>6 Klinická symptomatologie ARDS</b> . . . . .	266
6.1 Dušnost . . . . .	267
6.2 Kašel . . . . .	268
6.3 Bolest plicního/hrudního původu . . . . .	268
6.4 Abnormální tělesná teplota . . . . .	269

---

<b>7</b>	<b>Diagnostika</b> . . . . .	271
7.1	Definice ARDS (ALI/ARDS), diagnostická kritéria a jejich kontroverze . . . . .	271
7.2	Diferenciální diagnostika . . . . .	284
7.3	Vyšetřovací metody . . . . .	306
<b>8</b>	<b>Monitorace pacientů s ARDS</b> . . . . .	341
8.1	Úvod . . . . .	341
8.2	Monitorace výměny krevních plynů . . . . .	341
8.3	Monitorace mechaniky respiračního systému . . . . .	351
8.4	Monitorace hemodynamiky se zaměřením na parametry plicní funkce . . . . .	359
<b>9</b>	<b>Krevní plyny u ARDS</b> . . . . .	377
9.1	Stručný úvod a definice – hypoxemie, hyperoxemie, hypokapnie, hyperkapnie . . . . .	377
9.2	Hyperoxemie a toxicita O <sub>2</sub> . . . . .	379
9.3	Hypoxemie . . . . .	383
9.4	Hyperkapnie . . . . .	390
<b>10</b>	<b>Patologické nálezy při ARDS – cytologie a histologie</b> . . . . .	396
10.1	Úvod do problematiky . . . . .	396
10.2	Zpracování materiálu pro histologické a cytologické vyšetření . . . . .	396
10.3	Histologický obraz ARDS – difuzní alveolární poškození (DAD) . . . . .	398
10.4	Etiologie a patogeneze difuzního alveolárního poškození . . . . .	401
10.5	Primární a sekundární ARDS . . . . .	401
10.6	MODS při ARDS – nepoměr klinického a histopatologického obrazu . . . . .	414
<b>11</b>	<b>VILI a ARDS</b> . . . . .	417
11.1	Obecný úvod . . . . .	417
11.2	Terminologie VILI/VALI . . . . .	418
11.3	Stručná anatomie skeletu bronchiálního stromu ve vztahu k VILI . . . . .	418
11.4	Patogenetický podklad VILI (lokální poškození pozitivním přetlakem) . . . . .	420
11.5	VILI a ARDS . . . . .	422
11.6	Mechanismy VILI . . . . .	424
11.7	Systémové důsledky VILI . . . . .	428
11.8	VILI z pohledu EBM . . . . .	431
11.9	VILI u nonARDS pacientů . . . . .	431
11.10	Strategie k minimalizaci VILI . . . . .	432
11.11	Diskuze . . . . .	437



---

<b>12</b>	<b>Terapie ARDS</b> .....	445
12.1	Konvenční umělá plicní ventilace u nemocných s ARDS .....	446
12.2	Nekonvenční ventilační intervence .....	477
12.3	Záchranné (rescue) intervence u ARDS .....	485
12.4	Farmakologická terapie .....	517
<b>13</b>	<b>Komplikace ARDS</b> .....	605
13.1	Úvod .....	605
13.2	Akutní komplikace ARDS .....	606
13.3	Chronické komplikace ARDS a ovlivnění kvality života .....	609
13.4	Možnosti zlepšení kvality života u pacientů s ARDS .....	613
<b>14</b>	<b>Genetika ARDS</b> .....	617
14.1	Obecný úvod .....	617
14.2	Genová analýza .....	617
14.3	Genová terapie .....	620
<b>15</b>	<b>Budoucnost ARDS</b> .....	631
15.1	Úvod .....	631
15.2	Budoucnost terapie .....	632
15.3	Budoucnost diagnostiky .....	641
15.4	Budoucnost klinických studií .....	641
<b>16</b>	<b>Interorgánové interakce respiračního systému</b> .....	647
16.1	Úvod .....	647
16.2	Interakce respiračního a kardiovaskulárního systému .....	649
16.3	Interakce respiračního systému a bránice .....	655
16.4	Interakce respiračního systému a centrálního nervového systému .....	656
16.5	Interakce respiračního systému a ledvin .....	657
<b>17</b>	<b>Souhrn problematiky ARDS z pohledu medicíny založené na důkazech</b> .....	664
17.1	Úvod .....	664
17.2	Zásady klinického přístupu k pacientům s ARDS .....	664
17.3	Vybraná doporučení pro klinickou praxi .....	666
17.4	Závěr .....	667
	<b>Přehled použitých zkratk</b> .....	669
	<b>Seznam ilustrací</b> .....	680
	<b>Rejstřík</b> .....	687

---

## 4 ETIOLOGIE ARDS

*Jan Máca*

ARDS vzniká na podkladě mnohočetné etiologie.

### Terminologie

V odborné literatuře zabývající se etiologií ARDS se často popisují a v některých případech i zaměňují dva pojmy: rizikový faktor a vyvolávající příčina.

- **Rizikový faktor** (RF) lze popsat jako klinickou situaci (závažné onemocnění), která může vést ke vzniku a rozvoji plicního poškození (ARDS). Na druhou stranu, ne u všech pacientů, u nichž se RF vyskytne, nevyhnutelně nakonec dojde k rozvoji ARDS. V tom, zda se nakonec plicní poškození projeví klinicky, hraje zásadní roli nejen charakter rizikového faktoru, ale i jeho intenzita a délka působení. Současné jsou důležité i predispoziční faktory pacienta: genetická výbava, stav nutrice, přidružené choroby – imunodeficience, maligní tumory. Preventivní opatření vedoucí k snížení frekvence výskytu RF snižují incidenci ARDS. Terapeutická opatření vedoucí k redukci intenzity a délky působení rizikového faktoru vedou také ke snížení incidence ARDS.
- **Vyvolávající příčina** plicního poškození je patologický stav, který přímo či nepřímo vede k aktivaci systémové zánětové odpovědi (SIRS). Dysregulace systémového zánětu vznikající na podkladě poruchy rovnováhy mezi proinflamatorní a antiinflamatorní odpovědí je základním patogenetickým prvkem zodpovědným za ARDS (viz kap. 5 Patogeneze a patofyziologie ARDS), a také za vznik a rozvoj dysfunkce mimoplicních orgánových systémů (MODS).

### Epidemiologie rizikových faktorů a prediktorů klinického výsledku

Doposud bylo popsáno více než 60 různých možných RF, které mohou vést ke vzniku ARDS. V následujícím textu je výčet nejčastějších RF společně s odhadem procentuálního výskytu ARDS v rámci těchto jednotek (v závorce):

1. těžká seps s pravděpodobnou plicní lokalizací (46 %)
2. těžká seps s pravděpodobnou mimoplicní lokalizací (33 %)
3. těžká aspirace (11 %)
4. těžké trauma (Injury Severity Score – ISS > 15) (7 %)
5. krevní transfuze (3 %)
6. předávkování léky (3 %)
7. akutní pankreatitida (3 %)
8. ostatní (14 %)

Prediktory sledovaného klinického výsledku pacienta (outcome) jsou faktory, které s určitou pravděpodobností stanoví, zda ke sledovanému jevu dojde nebo ne.

U ARDS se nezávislé prediktory užívají v epidemiologických souvislostech k předpovědi špatného klinického výsledku, většinou mortality, pacientů s již rozvinutým syndromem [1]. Relativně velká epidemiologická studie (n = 463, ALI/ARDS diagnóza stanovena dle AECC kritérií) realizovaná v období 2 měsíců na 78 jednotkách intenzivní péče v 10 evropských zemích [2] mezi hlavní nezávislé prediktory zařadila:

1. tíže stavu dle Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – APACHE II (III) a Simplified Acute Physiology Score – SAPS II
2. přítomnost mimoplicní orgánové dysfunkce
3. závažné komorbidity
4. imunosuprese

### Rozdělení rizikových faktorů

**Rizikové faktory** pro vznik ARDS se obvykle dělí na **plicní a mimoplicní**. Ty vedou k rozvoji **direktní** respektive **indirektní formy** ARDS [3].

- U **direktní** (plicní, přímé, pulmonální) etiologie se maximální změny odehrávají především na úrovni dýchacích cest a alveolů, tzn. nejvíce je postižen alveolární epitel a alveolární makrofágy. Poté se obvykle poškození rozšiřuje i na intersticiální prostor a endotel plicního cévního systému.

K direktním etiologickým faktorům se řadí (dle četnosti výskytu):

- ~ časté: **aspirace, aspirační pneumonie, pneumonie**
- ~ méně časté: **inhalační poškození, tonutí (angl. near-drowning), kontuze plic, tuková embolie**

- **Indirektní** (mimoplicní, nepřímé, extrapulmonální) formy etiologie naopak primárně postihují především plicní vaskulární endotel a až poté intersticiium a alveolární epitel.

Mezi indirektní etiologické faktory dle četnosti výskytu patří:

- ~ časté: **seps, těžké trauma/polytrauma, šok**
- ~ méně časté: **akutní pankreatitida, kardiopulmonální bypass, TRALI, popáleniny, DIC, intoxikace drogami, ischemicko-reperfuční poškození**

V následujících oddílech budou podrobněji popsány nejvýznamnější RF pro vznik ARDS, bez ohledu na jejich direktní či indirektní povahu. Jmenovitě jde o **sepsi, pneumonie, akutní pankreatitidy, popáleninové trauma** (včetně popáleninového inhalačního traumatu), **polytrauma** (včetně kontuze plic), **TRALI, aspiraci a tukovou embolizaci**. Detailnější popis dalších více či méně často se vyskytujících podjednotek jako ischemicko-reperfuční postižení, poškození plic v rámci intoxikací, téměř fatální tonutí apod. přesahuje rámec tohoto textu. Ventilátorem indukované plicní poškození (**VILI**) jako závažná forma přímého plicního poškození je, vzhledem ke svému vztahu k nejpodstatnější terapeutické modalitě ARDS – umělé plicní ventilaci, popsáno zvlášť v rámci kapitoly 12 Terapie ARDS.

## LITERATURA

1. Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: Impact on clinical trial design. *Crit Care Med.* 2005;33(3 Suppl):S217–22.
2. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini KL, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:51–61.
3. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J.* 2003;22 Suppl 42:48–56.

## 4.1 SEPSE, SIRS A MULTIORGÁNOVÉ SELHÁNÍ VE VZTAHU K ARDS

*Josef Závada*

### 4.1.1 Úvod

Původní popisy klinických syndromů plicního poškození odpovídajících současnému pojetí ARDS, počínaje Laënnecovou „idiopatickou plicní anasarkou“ (viz kap. 2 Historie ARDS), přes „masivní kolaps plic“ v 1. světové válce (Slagget) až po Jenkinsovou „kongestivní atelektázu“ z 50. let, nemohly pochopitelně postihnout komplexní patogenezi těchto stavů. Klasické práce z přelomu 60.–70. let (Ashbaugh, Petty, Moore aj.) se soustřeďují především na obraz klinický, radiologický a patologicko-anatomický. Uvádějí však již obecný fakt, který z větší části stále platí: syndrom akutní dechové tísně dospělých – acute respiratory distress syndrome (ARDS) – je reakce plicní tkáně na poškození místní (pneumonie) či systémové (šok), která má jednotný charakter, a tudíž i podobný průběh. Ani tehdejší úroveň medicíny však nedovolila hlouběji proniknout do patofyziologie tohoto syndromu.

S odstupem pouhých několika let byl pak popsán další typ společné uniformní reakce organismu na inzulty různé etiologie – sekvenční či mnohočetné orgánové selhání a dysfunkce – multiple organ failure (MOF), resp. multiple organ dysfunction syndrome (MODS) (Tilney, Bailey, Morgan, Baue a další). ARDS a další „šokové orgány“ tak získaly společného jmenovatele. Klinické jednotky MODS a ARDS často souvisely se sepsí a klinický stav i patologicko-anatomický nález tomu odpovídaly. Následující období až do poloviny 80. let nicméně nepřineslo odpověď na otázku, co způsobuje „septický stav“ bez prokázané infekce a co spouští zánětlivou reakci u prokazatelně sterilních inzultů (kardiopulmonální bypass, hemoragický šok, akutní pankreatitida apod.). Do jisté míry převratná teorie o univerzálním autodestruktivním zánětu z roku 1985, rozvinutá dále počátkem 90. let, pak dala vzniknout novému pojetí sepse, systémové zánětové odpovědi (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) a příbuzných stavů [1, 2]. Obecná kritéria SIRS jsou bohužel ve své původní definici (tachykardie, hyperventilace, teplota/hypotermie, leukocytóza/leukopenie) příliš senzitivní a zároveň nespecifická. Navíc neúspěchy

anticytokinové terapie a dalších pokusů o regulaci zánětlivé odpovědi v klinické praxi vyvolávaly pochybnosti o správnosti této koncepce. Kritika byla do jisté míry oprávněná – skupiny pacientů, etiologie i fáze onemocnění jsou natolik rozdílné, že je nemožné je vtěsnat do jednoduché šablony typické pro laboratorní podmínky [3]. Ani původně „čistý“ SIRS navíc není zcela sterilní, mimo jiné i pro účast mikroorganismů z gastrointestinálního traktu (GIT) – tzv. střevní teorie – a častý souběžný rozvoj nozokomiálních nákaz. Přes všechny pochybnosti se nicméně stále na **SIRS a sepsi** pohlíží jako na syndrom, jehož obecnou vlastností je delokalizace/dekompartmentizace (v malém rozsahu fyziologická) a dysregulace imunitní a neuroendokrinní reakce na poškození organismu.

Názory na **patogenezi ARDS** jakožto součást systémového zánětu a MODS postihl obdobný vývoj. Plice jako vitálně důležitý orgán navíc představují největší a nejzranitelnější rozhraní mezi vnitřním a zevním prostředím (atmosférou). Jejich citlivost a reaktivita na přímé i nepřímé noxy je tedy extrémně vysoká. Primární poškození plic může do jisté míry zůstat izolované (minimálně z hlediska klinické manifestace), nicméně ve většině případů pravděpodobně pomáhá aktivovat zánět v celotělovém (systémovém) měřítku, a tím přispívá k dysfunkci dalších orgánů.

### 4.1.2 Definice SIRS a sepse

Jak bylo uvedeno výše, z hlediska patofyziologického se zatím jeví **definice SIRS a sepse** odvozená z konsenzuální konference v r. 1991 jako vyhovující, nicméně příliš senzitivní a nespecifická (tab. 4.1) [2]. Pro upřesnění byla proto kritéria v roce 2001 rozšířena o další parametry dekompartmentizované a dysregulované zánětlivé reakce, jejichž výčet však stále není zcela vyhovující [4]. Parametry SIRS a sepse podle konference z r. 2001 jsou uvedeny v tab. 4.2.

Porušené orgánové funkce jsou již známkami tzv. **těžké SIRS/sepse**, nejzávažnější formou je pak **SIRS/septický šok**, který je prakticky vždy spojen s **multiorgánovou dysfunkcí (MODS)**. Jednotlivé pojmy jsou přehledně seřazeny v tabulce 4.3.

Ke **kvantifikaci jednotlivých orgánových dysfunkcí** slouží řada skórovacích schémat (podle Gorise, Marshalla, LeGalla apod.). Nejpraktičtějším se stále jeví známé Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) – viz tab. 4.4 [5]. SOFA je zadáváno každý den od přijetí v určitou dobu, a proto umožňuje hodnotit dynamiku onemocnění a míru selhání jednotlivých orgánových soustav. Sledované parametry jsou jednoduché a snadno dohledatelné, hodnoty 1–2 jsou většinou považovány za dysfunkci a hodnoty  $\geq 3$  za selhání („failure“). Pochopitelně ani toto skóre není ideální – např. hodnocení oxygenace podobně jako původní definice ARDS nezohledňuje výši nastaveného PEEP. Není také rozlišeno postižení způsobené vyvolávající noxou od sekundární dysfunkce vzniklé mechanismem SIRS/sepse.

■ **Tabulka 4.1** Definice SIRS (ACCP/SCCM, 1992)

Podmínky	Parametry ke splnění diagnózy	Poznámky
tělesná teplota	> 38 nebo < 36 °C	teplota jádra: měřeno v rektu, ústech, močovém měchýři anebo krvi
tepová frekvence	> 90/min	při absenci bolesti, farmakoterapii, primární poruchy srdečního rytmu (např. bradykardie)
dechová frekvence	> 20/min nebo PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg	nebo potřeba mechanické plicní ventilace
leukocytóza	<4 × 10 <sup>9</sup> /l, > 12 × 10 <sup>9</sup> /l, nebo 10 % tyčků (nezralé formy)	

■ **Tabulka 4.2** Symptomy SIRS/sepse podle International Sepsis Definition Conference (2001)

<p><b>Obecné známky zánětu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• horečka &gt; 38,6 °C/hypotermie &lt; 36 °C jádro</li> <li>• tachykardie nad 90/min</li> <li>• tachypnoe nad 30/min</li> <li>• jinak nevysvětlená hyperglykemie (&gt; 7,7 mmol/l)</li> <li>• sklon k retenci tekutin (&gt; 20 ml/kg/24 h), difúzní edémy</li> </ul>
<p><b>Laboratorní markery zánětu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leukocytóza/leukopenie, nezralé formy neutrofilů nad 10 %</li> <li>• zvýšení hladin CRP, PCT nad 2násobek SD</li> </ul>
<p><b>Známky postižené tkáňové perfuze jinak nevysvětlitelné:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hyperlaktatemie &gt; 2 mmol/l</li> <li>• zhoršený kapilární návrat nad 2 s</li> <li>• skvrnitost (mramoráž) kůže</li> <li>• SvO<sub>2</sub> &lt; 70 %</li> </ul>
<p><b>Známky orgánové dysfunkce jinak nevysvětlené:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemodynamické parametry: hypotenze (MAP &lt; 70 mmHg), CI &gt; 3,5 l/min/m<sup>2</sup></li> <li>• změna mentálního stavu</li> <li>• hypoxemie: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pod 300 (mmHg) či SpO<sub>2</sub> &lt; 90 %/FiO<sub>2</sub> 0,21</li> <li>• paréza GIT (poslechově)</li> <li>• akutní oligurie &lt; 0,5 ml/kg/h po dobu min. 2 hodin, zvýšení kreatininu*</li> <li>• hyperbilirubinemie*</li> <li>• koagulační abnormality (INR &gt; 1,5, trombocytopenie &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/μl)</li> </ul>

\* zvýšení nad horní hranici příslušné laboratoře

CRP – C-reaktivní protein, CI – srdeční index, MAP – střední arteriální tlak (mean arterial pressure), PCT – prokalcitonin, SvO<sub>2</sub> – saturace smíšené žilní krve kyslíkem (v praxi se většinou hodnotí ScvO<sub>2</sub>, tj. saturace žilní krve z centrální vény)

■ **Tabulka 4.3** Stadia SIRS a sepse

<p><b>SIRS</b> = neinfekční systémový zánět/<b>sepse</b> = SIRS způsobený infekcí (nemusí být prokázána, stačí důvodné podezření)</p> <p><i>Kritéria viz tab. 4.1 (původní znaky z r. 1992 se stále používají, nicméně pro vysokou senzitivitu mohou být zavádějící, proto doporučujeme použití podrobnější definice z r. 2001)</i></p>
<p><b>Těžká (závažná) sepse/těžký SIRS</b></p> <p>Sepse/SIRS s orgánovou dysfunkcí a hypotenzí (viz tab. 4.2)</p>
<p><b>Septický šok/SIRS šok</b></p> <p>Těžká sepse/SIRS navíc s perzistující arteriální hypotenzí navzdory adekvátní objemové resuscitaci, která není vysvětlena jinými příčinami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAP &lt; 90 mmHg</li> <li>• pokles SAP &lt; 40 % z výchozí hodnoty</li> <li>• MAP &lt; 60 (resp. 70) mmHg</li> </ul>

SAP – systolický arteriální krevní tlak (systolic arterial pressure), MAP – střední arteriální tlak (mean arterial pressure)

■ **Tabulka 4.4** SOFA skóre

Body	0	1	2	3	4
Dýchání PaO <sub>2</sub> (mmHg)/FiO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 *	≤ 100 *
Hemokoagulace trombocyty × 10 <sup>9</sup> /l	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Játra S-bilirubin (μmol/l)	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Oběh hypotenze či nutnost podpory oběhu**	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	DA, DOB ≤ 5	DA > 5 nebo NA či A ≤ 0,1	DA > 15 nebo NA či A > 0,1
CNS, GCS	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Ledviny S-kreatinin (μmol/l) nebo diuréza	< 110	110–170	171–299	300–440 nebo < 500 ml/d	> 440 nebo < 200 ml/d

\* s ventilační podporou, \*\* podpora oběhu katecholaminy trvá nejméně 1 h k zajištění MAP ≥ 70 mmHg

DA – dopamin, DOB – dobutamin, NA – noradrenalin, A – adrenalin (dávka v μg/kg/min), MAP – střední arteriální tlak (mean arterial pressure), GCS – Glasgow coma scale, ostatní viz Přehled použitých zkratk.

Výpočet se provádí při příjmu a dále každých 24 h ve stejnou dobu (nejlépe při ranní vizitě). Podle původního doporučení je zadávána nejhorší hodnota za 24 h. Bodové hodnocení jednotlivých systémů vyjadřuje jejich aktuální funkci, součet bodů pak celkovou závažnost stavu (viz též odd. 4.1.4). Skóre neodlišuje postižení způsobené vyvolávající noxou od dysfunkce vzniklé mechanismem SIRS.

SOFA skóre má prediktivní význam z pohledu některých důležitých klinických výsledků pacientů. Například vzestup hodnoty SOFA v průběhu prvních 24 až 48 h na JIP predikuje riziko úmrtí v intervalu 50–95 %. Hodnota SOFA skóre < 9 predikuje mortalitu kolem 33 %, zatímco u pacientů s hodnotou > 11

se mortalita blíží nebo přesahuje 90% [6]. Snaha nalézt co nejužší vztah mezi různě vyjádřenou hodnotou SOFA (ať již vstupní, průběžnou, maximální apod.) a mortalitou je tématem řady dalších prací. Namátkou lze uvést jednu z mnoha publikací s účastí J. L. Vincenta, kde je mimo jiné opět demonstrován signifikantní rozdíl mezi maximálním dosaženým SOFA přeživších a zemřelých [7]. V této souvislosti je nicméně nutno upozornit, že prognóza každého jednotlivého pacienta musí být zvažována přísně individuálně (včetně ohledu na charakter základní choroby a kvalitu života v předchorobí).

### 4.1.3 Příčiny SIRS, sepse a MODS

MODS včetně ARDS může vyvolat řada inzultů, které většinou vedou nejprve k **přímému poškození tkání**, případně až k **orgánovému selhání** bezprostředně vyvolanému působící noxou.

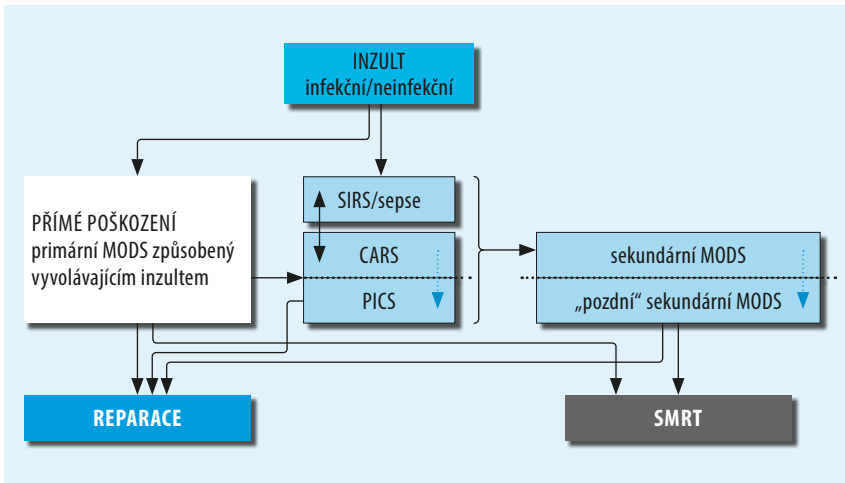
Příkladem neinfekční příčiny primárního selhání životních funkcí je například hypovolemický šok při krvácení, u infekce pak např. sufokace při epiglottitidě. Tento typ multiorgánového selhávání se někdy označuje jako **primární MODS** [2].

Souběžně s přímým působením inzultu bývá nastartována **systémová zánětlivá odezva (SIRS) spolu s kompenzační protizánětlivou reakcí (compensatory antiinflammatory response syndrome – CARS)**. Tato reakce má jako primární cíl odstranění noxy a opětovné nastolení homeostázy organismu včetně zacílení zánětu na postiženou oblast. Při nadhraničním či systémovém inzultu a/nebo abnormální reaktivitě pacienta je však možná další dekompartmentizace a hlavně dysregulace zánětlivé reakce. **Dysregulace** spočívá především v **nepoměru mezi prozánětlivou (SIRS) a protizánětlivou (compensatory antiinflammatory response syndrome – CARS) komponentou**, která může vyústit až v **sekundární multiorgánovou dysfunkci (MODS)**, zahrnující ve velkém množství případů i ARDS [2, 4]. SIRS a CARS probíhají více méně paralelně, přičemž převaha jedné nebo druhé složky se dynamicky mění s průběhem nemoci (tento stav byl Bonem označen jako **MARS – mixed antagonist response syndrome**). Pro příznivý výsledek je důležité, aby MARS osciloval kolem jakéhosi „kompromisu“, kterým je navození homeostázy. Velmi zjednodušeně lze říci, že pokud dojde k trvalé a významné převaze SIRS či CARS, resp. kompenzační rezervy organismu jsou vyčerpány, rozvíjí se sekundární MODS [8].

„Hyperaktivní“ SIRS prezentující se jako SIRS či septický šok může v extrémním případě zahubit pacienta současně s vyvolávajícím patogenem, při vysoké virulenci mikroorganismu dokonce dříve. Příkladem může být invazivní meningokokové onemocnění či pneumokoková sepse u splenektomovaných. Jednotlivé složky nativní imunity vedou k autodestrukci tkání, ale přes to nestíhají zničit vyvolávající patogen (pneumokoky se množí přímo v krevním řečišti či uvnitř fagocytů). Adaptivní specifická imunita pak vzhledem k rychlosti onemocnění nemá (s výjimkou očkovaných pacientů) do procesu vůbec šanci zasáhnout [9].

Dysregulace imunitní reakce s převahou supresivní komponenty činí organismus náchylnější především k sekundárním infekčním komplikacím. Ty mohou



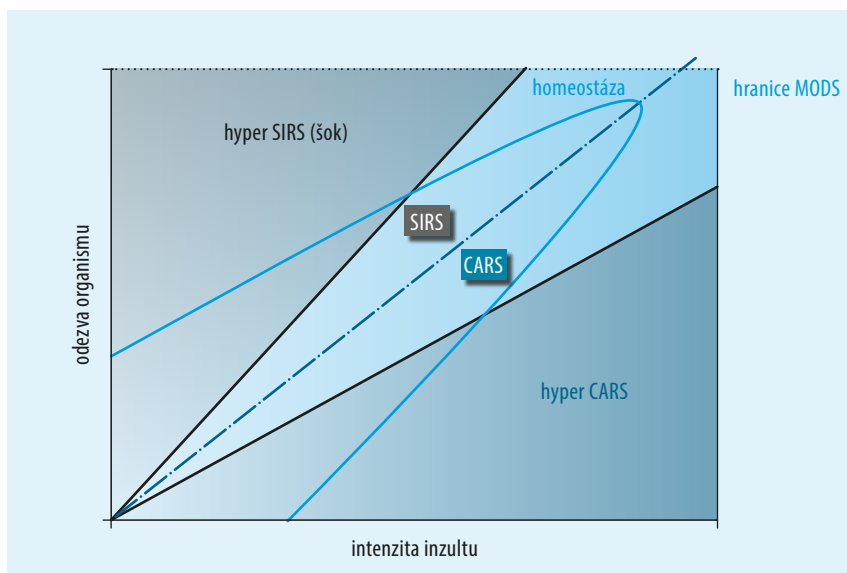


**Obr. 4.1** Vztah mezi SIRS/sepsis a MODS. Závažný inzult vede přímo k poškození zasaženého orgánu, případně více orgánů; tato situace je někdy nazývána primární MODS. Zároveň je v organismu nastartována obranná odezva, která má prozánětlivou a protizánětlivou (regulační) složku. Dojde-li k závažné nerovnováze mezi oběma komponentami, či je-li vyvolávající příčina silnější než kompenzační schopnosti organismu, vyvíjí se sekundární MODS (viz obr. 4.2). Dynamická nerovnováha mezi SIRS a CARS může mít protražovaný průběh, nazývaný některými autory PICS. Přídavný podíl sekundární infekce či jiných druhotných komplikací není vzácný. Následkem tohoto stavu bývá „pozdní“ MODS s odstupem až několika týdnů od původní příhody (modré šipky). Ve všech situacích samozřejmě přichází v úvahu příznivé či naopak fatální zakončení. SIRS – systemic inflammatory response syndrome, CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome, PICS – persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome

způsobit po přechodném zlepšení stavu s odstupem cca 7–10 dní další ataku orgánových dysfunkcí, tzv. „pozdní MODS“. Mnohdy dochází k útlumu pouze určitých složek imunity (např. zhoršená opsonizace a prezentace antigenu) při současně zachovaném prozánětlivém ladění organismu. Protražovaná kombinace imunoparalýzy a zánětu je někdy nazývána persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome (PICS) [10]. Tento stav přispívá k trvalému katabolismu a postupně k rozvoji dalšího selhávání orgánových funkcí, včetně polyneuropatie a myopatie kriticky nemocných. Ztráta netukové tělesné hmoty přesahující určitou hranici je ireverzibilní a může být jedním z tanatogenních faktorů.

Reaktivita organismu je podmíněna jednak geneticky (např. častěji bývají postiženi muži a Afroameričané), jednak aktuálním zdravotním stavem a věkem nemocných (více ohroženi jsou např. děti či naopak starší populace) [11].

Zjednodušené vztahy mezi inzultem, zánětovou odezvou a MODS jsou znázorněny na obr. 4.1 a 4.2.



**Obr. 4.2** Vztah mezi reaktivitou organismu a intenzitou inzultu s hypotetickou hranicí pro rozvoj MODS (modrá linka). Světle modrá výše reprezentuje dynamickou rovnováhu mezi pro- a protizánětlivou odezvou, přičemž i v tomto případě nadlimitní zátěž vede k MODS

### **Příčiny SIRS/sepsis/MODS lze orientačně rozdělit do tří oblastí:**

#### *1. Primární infekce mimoplicní či plicní vede k sepsi*

V současnosti je obecně převládajícím zdrojem sepsis plicní zánět (cca 40–50 %, někdy i více). Intraabdominální infekce způsobují nicméně stále kolem 20 % sepsis, infekce močových cest pak asi 10 % [11, 12].

Etiologicky v období počátků antibiotické éry (do 60. let 20. století) převládaly G+ koky (*Staphylococcus aureus*, streptokoky), v období 60.–80. let dominovaly G– bakterie, poté se opět vrací G+ koky, navíc v rezistentní podobě (MRSA, koaguláza-negativní stafylokoky). V letech 2000–2010, obzvláště v zámoří, stoupá incidence zastoupení dalších rezistentních kmenů (vankomycin-rezistentní enterokoky, komunitní MRSA, G– tyčky s širokým spektrem beta-laktamáz). V 10 % jsou vyvolavateli houby (z toho cca 60 % *Candida albicans*) [13]. Kolem roku 2010 se objevují opět údaje o převaze G– bakterií (až v 62 %), následují G+ mikroby (47 %) a kvasinky a plísně (19 %). Asi 60 % pacientů má pozitivní mikrobiální nález, pozitivní hemokultura bývá u 1/3 nemocných, naopak asi 1/3 pacientů má negativní všechna mikrobiologická vyšetření [11, 14, 15]. U části těchto nemocných lze patrně soudit na neinfekční SIRS, především u chirurgických pacientů.

#### *2. Primární inzult neinfekční povahy vede k neinfekční SIRS*

Nejčastěji se jedná o fyzikální vlivy (polytraumata, popáleniny, rozsáhlé a protrahované operační výkony), primární hypoperfuze/hypoxie (šok a respirační insufi-

cience jakékoliv etiologie), chemické trauma (intoxikace), metabolický rozvrat, gynekologicko-porodnické komplikace (HELLP syndrom, zamlklý potrat, embolie plodové vody), primární autoimunitní choroby, pankreatitidu či komplikace transfuzí (TRALI).

### 3. *Kombinovaný inzult*

Tento typ je poměrně častý. Typickým příkladem jsou náhlé příhody břišní (ileus, střevní ischemie). Vzhledem k účasti mikrobiální invaze je vhodnější tyto situace považovat za sepsi a tomu podřídít i terapeutické postupy (indikace antibiotik, chirurgická intervence apod.).

## 4.1.4 Výskyt a prognóza sepsy a MODS

V lidské populaci sepsy zůstává častou příčinou úmrtí (včetně případů, kdy komplikuje jinou základní chorobu) a její incidence stále narůstá. V USA je její výskyt odhadován na cca 750 000 případů ročně se vzrůstajícím trendem. Tento odhad může být ovšem ovlivněn systémem sběru dat (různé verze mezinárodní klasifikace nemocí apod.). Sepse je diagnostikována u 2 % hospitalizovaných pacientů, v intenzivní péči až u 10 %. V ostatních zemích se srovnatelnou kvalitou zdravotní péče je situace podobná [11]. K obdobným číslům došel Lagu: v roce 2003 bylo evidováno v USA 415 280 případů, v r. 2007 pak 711 736 případů [16]. Aproximací je možno dojít zhruba k 19 milionům nemocných za rok po celém světě, přičemž reálný počet je pravděpodobně mnohem vyšší. To platí především pro zaostalé oblasti bez základní sociální a zdravotnické sítě [11].

Kumar a spol. porovnávali incidenci sepsy v USA v letech 2000 až 2007, incidence vzrostla ze 143 případů/100 000 obyvatel/rok na 343/100 000 obyvatel za rok, při současném poklesu mortality (viz níže) [17].

Úmrtnost na septický šok se v éře před rozvojem intenzivní péče blížila 100 %. I po zavedení základní orgánové podpory zůstávala nemocniční mortalita koncem 70. let kolem 80 %, po 30 letech se snížila zhruba na 20–40 %. Podobná čísla jsou i ve výše uvedené práci Kumara o těžké sepsi z časopisu CHEST: v r. 2000 byla mortalita těžké sepsy 39,6 %, v r. 2007 27,3 %, u septického šoku klesla ze 47,1 % r. 2000 na 36,4 % r. 2007 [17].

**Stran multiorgánového selhání obecně platí, že úmrtnost se zvyšuje s počtem selhaných orgánů.**

Za orgán, respektive systém, jsou v tomto kontextu vesměs považovány anatomické a fyziologické celky, jejichž funkce je snadno klinicky a laboratorně detekovatelná. Jednotlivá skóre většinou zahrnují hodnocení oběhu, dýchání, CNS, ledvin, jater a hemokoagulace (viz tab. 4.4). Někdy bývá klasifikován ještě trávicí trakt podle pasáže a výskytu komplikací, jako je krvácení, kolitida či akalkulózní cholecystitida.

Stav mikrocirkulace včetně funkce endotelu a stupně kapilárního leaku mají jistě z hlediska patofyziologie MODS postavení mimořádně významné. Jejich rutinní vyšetřování u lůžka se nicméně většinou omezuje na sledování kapilárního

návratu, tekutinové bilance a odhadu průsaku podkoží. Tyto jednoduché ukazatele mají, přes nepřesné vymezení, pro klinika značnou výpovědní hodnotu. Mezi skórované systémy se ale většinou hodnocení mikrocirkulace neřadí.

Studie z 90. let udávají zhruba tyto hodnoty „tradičních“ orgánových dysfunkcí ve vztahu k mortalitě: 1 orgán 7 %, 2 – 26 %, 3 – 50 %, 4 – 70 %, 5 – 80 %, resp. 1 orgán 9 %, 4 a více 83 %. Zvyšuje-li se během onemocnění SOFA skóre, zvyšuje se i predikce mortality, při celkovém maximálním SOFA nad 15, resp. 11, je úmrtnost 90 % [5, 6]. Kolem roku 2005 byla mortalita v intenzivní péči podle počtu selhaných orgánů hodnocena následovně: 1 orgán 18 %, 2 orgány 30 %, 3 orgány 50 %, 4 orgány 64 %. Při selhání 2 systémů bez klinických projevů sepse byla úmrtnost 43 %, 2 selhané systémy spolu se známkami těžké sepse měly riziko úmrtí 73 % (z toho lze s jistotou licencí usuzovat, že v prvním případě šlo o selhání způsobené spíše primárním poškozením či neinfekčním SIRS, ve druhém případě šlo o „klasický“ MODS způsobený sepsí). Rizikovými faktory nepříznivého vývoje jsou APACHE II skóre nad 20 a přítomnost ARDS se sepsí již při přijetí [15]. Výskyt a mortalitu těžké sepse a těžkého neinfekčního SIRS sledovala australsko-novozélandská studie prováděná na multidisciplinárních JIP (vstupně 3543 přijatých pacientů) [18]. Výskyt těžkého neinfekčního SIRS byl cca 28 %, těžké sepse 20 %. Nejčastěji selhanými orgánovými systémy v obou skupinách byly respirace a oběh (cca 60 %), nejčastějšími příčinami neinfekčního SIRS pooperační stav (cca 30 %), kardiovaskulární příhody včetně náhlé zástavy oběhu (celkem cca 20 %), trauma s poraněním hlavy (cca 10 %) a neinfekční plicní poškození (cca 10 %). Mortalita během pobytu na JIP pro neinfekční SIRS byla 25 % a pro těžkou sepsí 27 %. MODS byl příčinou smrti v téměř 70 % (bez konkrétní specifikace příčiny), izolované respirační selhání pouze v cca 3 %. Rizikovým faktorem úmrtí u neinfekčního SIRS byla neurologická dysfunkce. To koresponduje s faktem, že do studie byli zahrnuti pacienti s primárním neurologickým poškozením včetně úrazů.

Z hlediska postižení jednotlivých systémů je mortalita těžké sepse spojena v cca 53 % s koagulačním selháním, ve 40–45 % se selháním oběhu, CNS, jater a ledvin a v 35 % s respiračním selháním [15].

Sledujeme-li incidenci a prognózu ARDS jakožto součásti MODS, dojdeme k následujícím závěrům. Převažuje výskyt direktní ARDS (55–75 %), většinou způsobené pneumonií [19]. Z indirektních extrapulmonálních příčin ARDS je nejčastější sepse s 33 %, což spolu s předchozím údajem ukazuje na velký podíl infekce při vzniku ARDS [20]. Jestliže mortalita ARDS (bez vztahu k ostatním selhaným systémům) prezentovaná v review z roku 2009 je cca 36 % u randomizovaných kontrolovaných studií a 44 % u observačních studií, pak plicní nedostatečnost se uvádí jako bezprostřední příčina smrti u pacientů s ARDS pouze v 9–19 %. Ostatní úmrtí jsou přisouzena blíže nespecifikovanému MOF [19, 21]. To odpovídá obdobným údajům, kdy 80 % pacientů s ARDS umírá během 2–3 týdnů většinou v důsledku „sepse“, základní choroby či dalších faktorů (VILI

apod.) [22]. Částečně jde o situace, kdy je konstatována ireverzibilita vyvolávající příčiny a/nebo dalších provázajících onemocnění (např. postižení CNS), a terapie je pak převedena do paliativního modu [18].

Vztah incidence ARDS k lokalizaci infekčního fokusu sledovala např. práce z r. 2010 [23]. U pacientů přijatých do intenzivní péče a splňujících kritéria ARDS byl zjišťován výskyt infekce a výsledná mortalita. Nejčastější příčinou ARDS byla plicní infekce v 77,2 %, intraabdominální v 19,3 %, kožní a svalové flegmony v 6 %, močové infekce v 4,7 % a nezjištěný fokus byl v 2,6 %. Vícečetné ložisko bylo nalezeno u 17,7 % infekcí. Vyšší riziko rozvoje ARDS bylo u plicních než mimoplicních infekcí. Mortalita byla nejvyšší u neznámých a kombinovaných zdrojů infekce, mezi něž byli zařazeni i pacienti s pneumonií a současně jiným fokusem (21 % pacientů).

Obecně platí, že prognózu ARDS stejně jako MODS a sepse zhoršuje stupeň a počet selhávajících systémů (včetně plic samotných). MODS event. progresse základního onemocnění jsou nejčastější příčinou smrti u obou typů ARDS.

#### 4.1.5 Patofyziologie SIRS/sepse/MODS včetně ARDS

V následující části budou stručně popsány mechanismy, které se podílejí na postižení různých orgánových systémů (včetně plic) při dysregulované zánětové odezvě. Zdá se, že neexistuje hlavní „viník“ tohoto sekundárního poškození, ale situace se mění v čase vlivem mnoha vzájemných vazeb i terapeutických zásahů. Klinický průběh potom závisí na pořadí, síle a trvání těchto faktorů, o jejichž konkrétním významu se často můžeme pouze dohadovat. Stěžejní roli v patofyziologii SIRS/sepse/MODS hrají především složky „**nespecifické**“ **vrozené (angl. innate) imunity** a na ní navázaných systémů: leukocyty a s nimi spojené mediátory zánětu, hemokoagulační systém včetně destiček, kaskádové systémy (komplement, kallikrein-kininový systém, fibrinolytický-plasmidový systém), proteiny akutní fáze (pentraxiny – CRP, sérový amyloidový protein, fibrinogen) a další mediátory.

Uniformní **reakce nativní imunity** na **infekční i neinfekční stimuly** byla objasněna objevem receptorů poznávajících cizorodé struktury (**PRRs – pattern recognition receptors**). Tyto receptory se během fylogeneze naučily rozeznávat běžné součásti patogenních mikroorganismů (MAMPs či PAMPs – microbe respektive pathogen associated molecular patterns) i součásti těla vlastních poškozených buněk (DAMPs – damage associated molecular patterns). DAMPs se uvolňují též z buněk poškozených mikroorganismy, čímž se odpověď na infekci amplifikuje. *Pozn.:* V literatuře se aktuálně termínem DAMPs označují všechny typy „danger“ signálů, tedy i PAMPs, původní DAMPs se označují jako alarminy (více viz kap. 5 Patogeneze a patofyziologie ARDS).

Reakcí DAMPs a PAMPs s PRRs je zahájena zánětlivá odpověď včetně uvolnění „preformovaných“ mediátorů (histamin, serotonin). Zároveň bývají spuštěny kaskádové systémy včetně hemokoagulace (především vnější cestou