

# Sepsa: Patogeneza, definicja

dr hab. n.med. Barbara Adamik  
Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

# Patogeneza sepsy

---

- ✓ **Sepsa, zespół zaburzeń fizjologicznych, patologicznych i biochemicznych wywołanych przez infekcję.**
- ✓ **W 2017 roku na całym świecie zarejestrowano 48,9 mln przypadków sepsy i zgłoszono 11,0 mln zgonów związanych z sepsą, co stanowi 19,7% wszystkich zgonów na świecie\*.**
- ✓ **Pacjenci, którzy przeżyli sepsę, często mają długoterminowe niepełnosprawności fizyczne, psychologiczne i poznawcze (trwające miesiącami, a nawet latami), wymagające zaawansowanej opieki zdrowotnej. Ich rehabilitacja jest dużym obciążeniem ekonomicznym.**

# Częstość występowania sepsy w zależności od płci

	Male		Female		Both sexes	
	Incident cases (95% UI)	Age-standardised incidence per 100 000 population (95% UI)	Incident cases (95% UI)	Age-standardised incidence per 100 000 population (95% UI)	Incident cases (95% UI)	Age-standardised incidence per 100 000 population (95% UI)
Infections	15 961 632 (11 416 679–22 490 150)	453.5 (323.5–641.6)	17 165 460 (12 324 759–24 539 248)	482.4 (344.1–695.4)	33 127 159 (24 112 267–45 885 664)	466.8 (337.4–654.8)
Injuries	1 202 056 (916 529–1 548 161)	31.7 (24.2–40.8)	663 329 (494 773–850 850)	17.8 (13.2–23.1)	1 865 358 (1 421 131–2 392 774)	24.7 (18.8–31.7)
Non-communicable diseases	5 567 578 (4 499 826–7 157 847)	157.6 (126.8–203.8)	8 349 730 (6 520 440–11 096 832)	216.4 (167.6–290.8)	13 917 451 (11 313 974–17 629 415)	186.0 (150.0–237.0)
All causes	22 731 266 (18 037 098–29 410 723)	642.8 (507.7–834.8)	26 178 518 (20 630 286–33 702 305)	716.5 (560.2–925.1)	48 909 968 (38 929 606–62 859 320)	677.5 (535.7–876.1)

Data are n (95% UI), unless otherwise stated. UI=uncertainty interval.

**Table 1:** Incident cases of sepsis and age-standardised incidence of sepsis, for all ages, both sexes, and all locations, according to category of underlying cause, 2017

# Główne przyczyny sepsy w 2017 roku

Leading causes, 2017	Mean % change in number of cases, 2007-17	Mean % change in age standardised incidence, 2007-17
1 Diarrhoeal diseases	-14.9	-23.2
2 Lower respiratory infections	-8.8	-20.0
3 Maternal disorders	-19.2	-25.6
4 Neonatal disorders	-7.8	-10.1
5 Malaria	-29.8	-34.6
6 Typhoid and paratyphoid	-4.4	-10.4
7 Urinary diseases	55.1	19.4
8 Cirrhosis	13.6	-9.5
9 Stroke	7.3	-19.2
10 HIV/AIDS	-51.1	-57.0
11 Meningitis	-14.8	-20.7
12 Tuberculosis	-19.1	-33.4
13 COPD	9.4	-18.3
14 Diabetes	27.3	-3.0
15 Dengue	61.8	45.8
16 Alzheimer's disease	37.4	-3.0
17 Measles	-48.1	-50.9
18 Chronic kidney disease	18.9	-6.2
19 Road injuries	-8.5	-19.5
20 iNTS	-1.3	-7.8
23 Ischaemic heart disease		
28 Protein-energy malnutrition		
61 Tetanus		
98 Leishmaniasis		

diarrheal diseases: cholera (*Vibrio cholerae*), ETEC (*E. coli*), rotavirus, shigellosis, typhoid (*Salmonella typhi*)

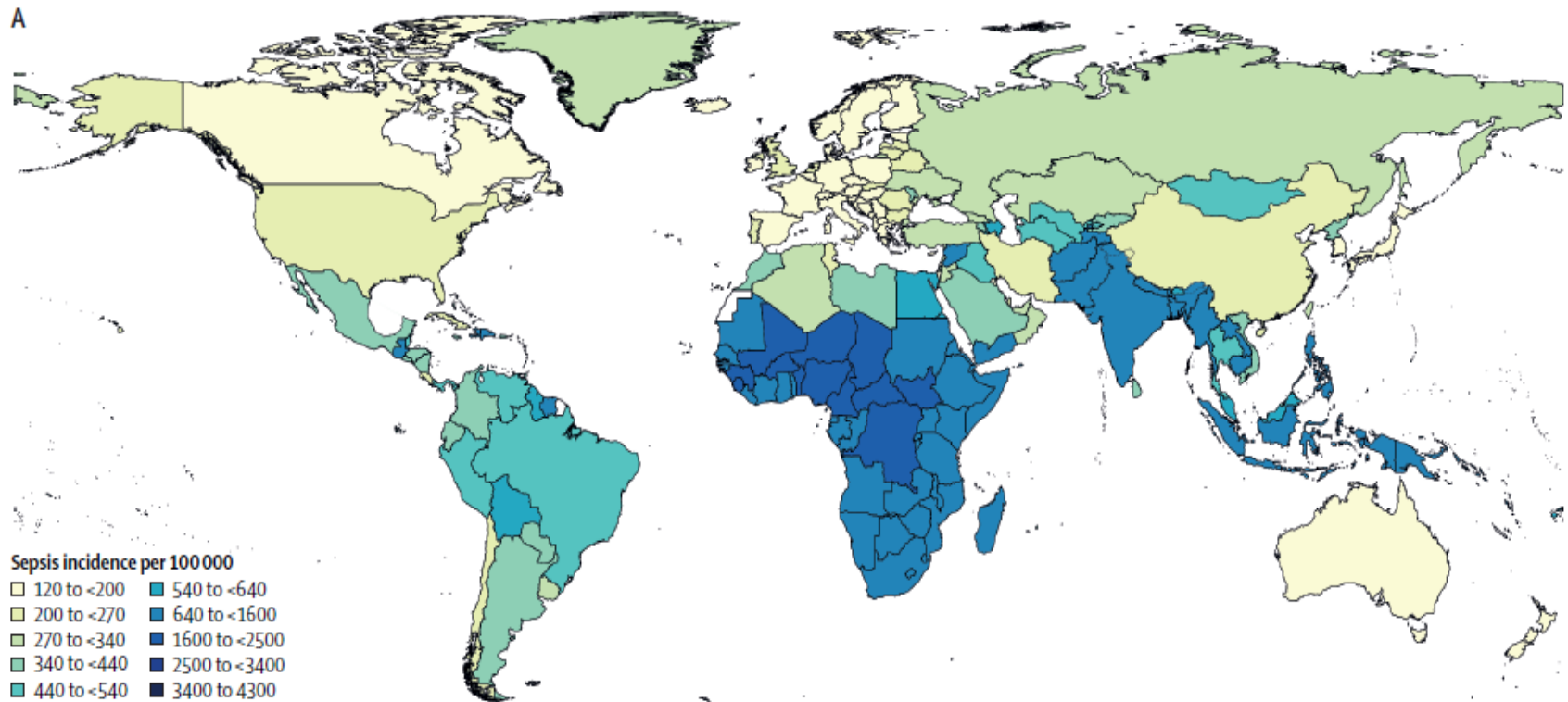
■ Infections  
■ Non-communicable diseases  
■ Injuries

COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

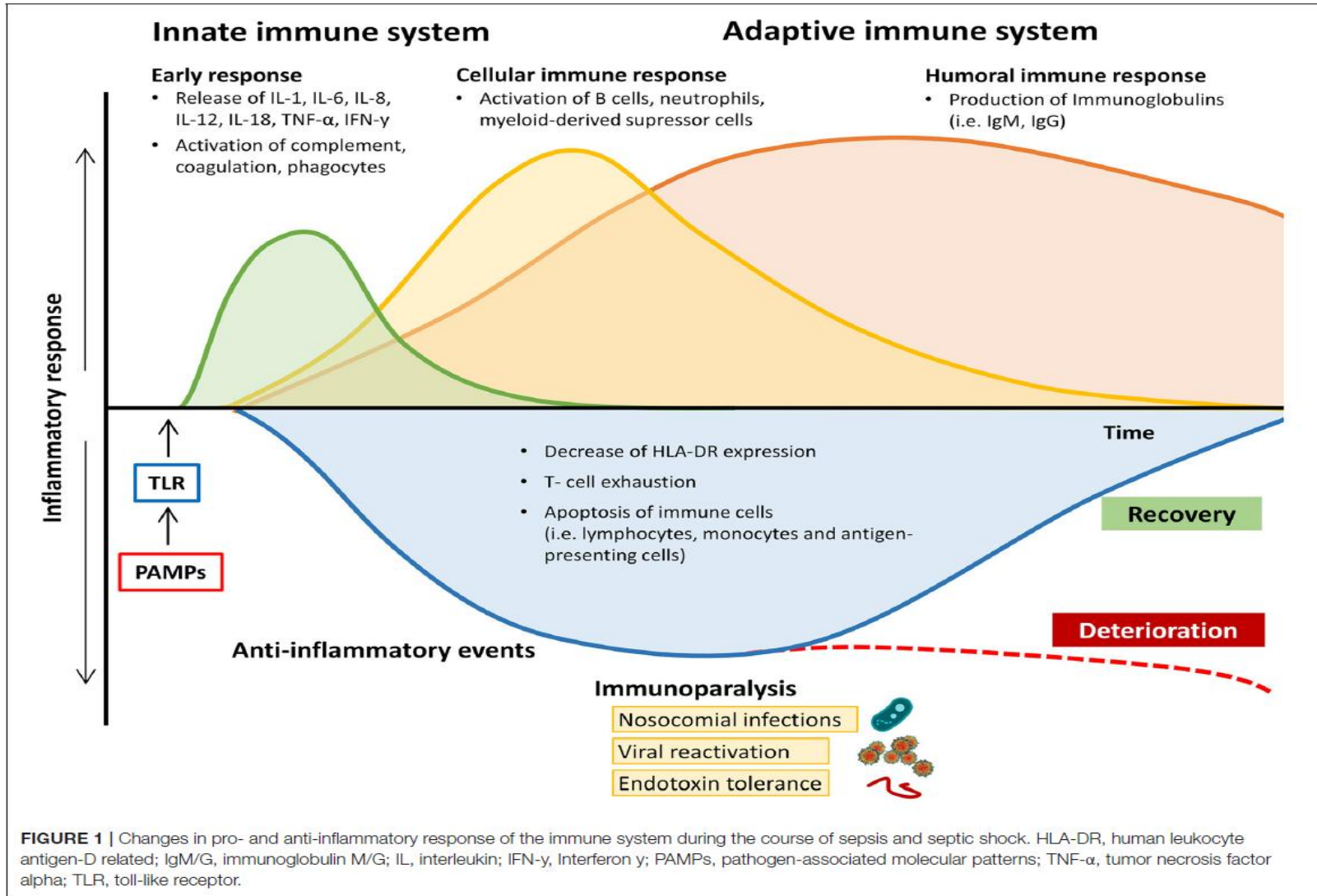
iNTS=invasive non-typhoidal salmonella.

# Zapadalność na sepsę w 2017 r.

- ✓ obserwuje się znaczące regionalne dysproporcje w częstości występowania sepsy
- ✓ około 85,0% przypadków sepsy i zgonów związanych z sepsą na całym świecie miało miejsce w krajach o niskim i średnim dochodzie.



# Patogeneza sepsy

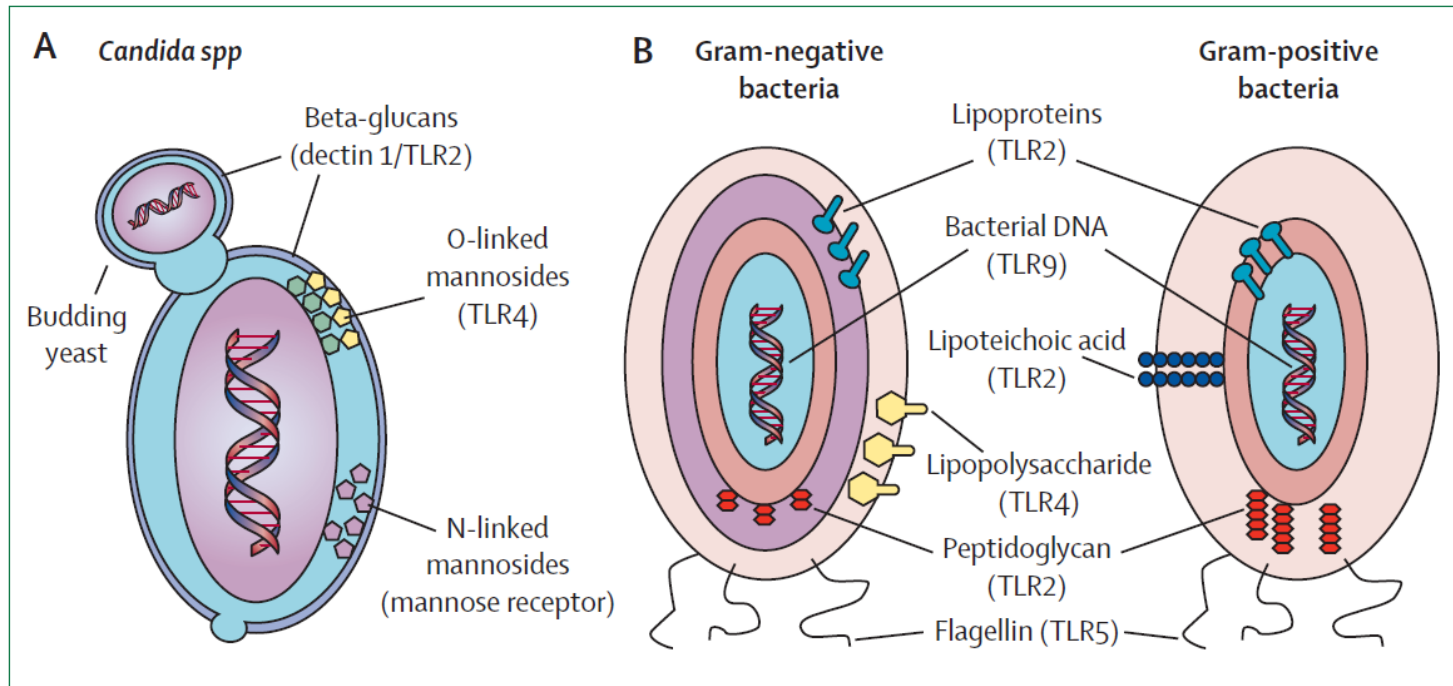


# Patogeneza sepsy

---

- ✓ **Receptory rozpoznające wzorce (PRR, pattern-recognition receptors)** występują w komórkach układu immunologicznego oraz śródbłonna, fibroblastach, nabłonkowych i rozpoznają charakterystyczne struktury molekularne różnych patogenów.
- ✓ Rozpoznawane charakterystyczne struktury molekularne patogenów **PAMPs** (**pathogen-associated molecular patterns**) są spotykane wyłącznie w patogenach, a nigdy w komórkach własnych organizmu.
- ✓ Dodatkowo PRR ostrzegają organizm o zagrożeniu ogólnym. PRR posiadają zdolność rozpoznawania endogennych mediatorów uwalnianych podczas procesów uszkodzających tkanki, takich jak uraz, niedokrwienie lub martwica.
- ✓ Takie endogenne sygnały zagrożenia zostały określone jako **DAMPs** (**danger-associated molecular pattern**).

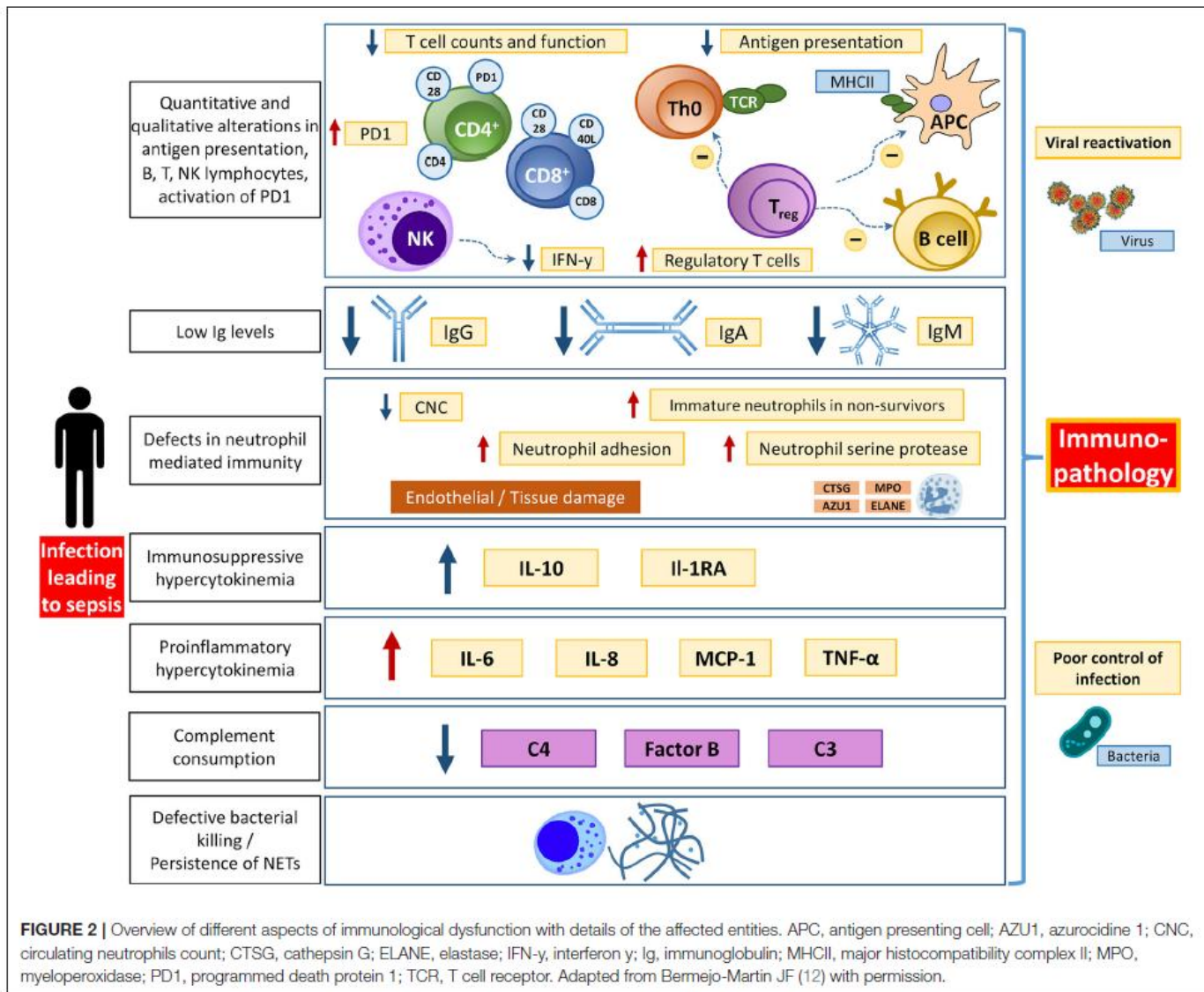
# Patogeneza sepsy



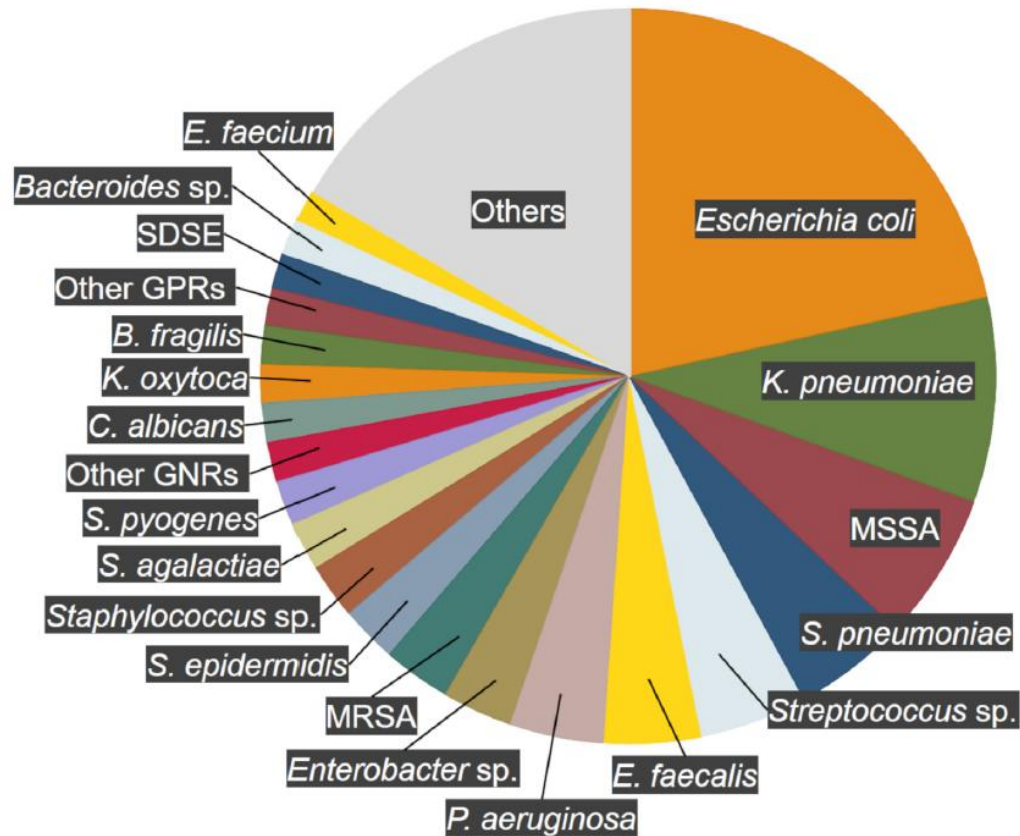
Charakterystyczne struktury molekularne patogenów PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) są rozpoznawane przez specyficzne receptory.



# Patogeneza sepsy – zaburzenia immunologiczne



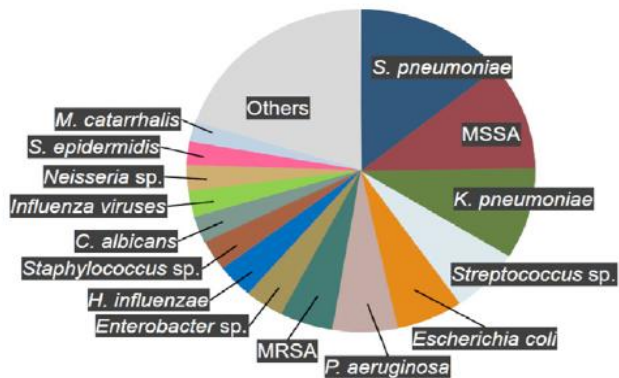
# Patogeny wywołujące sepsę



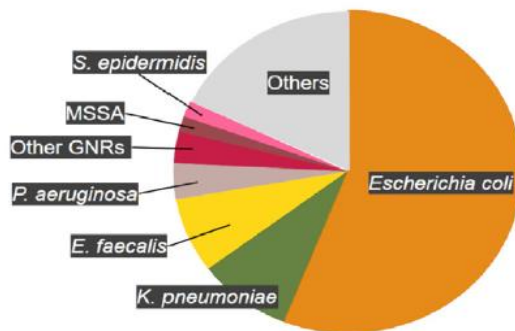
Others: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium spp*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Chlamydophila spp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma spp*, *Rickettsia spp*, *Pneumocystis jirovecii*, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, influenza viruses

# Patogeny wywołujące sepsę

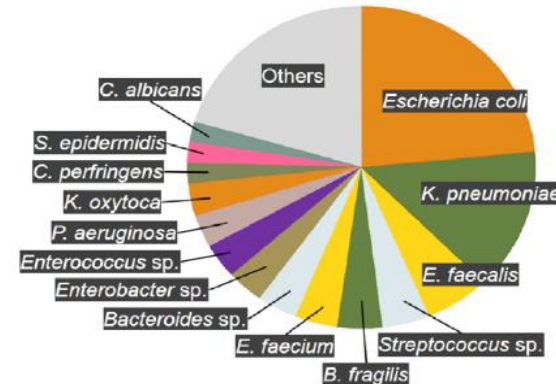
## Respiratory



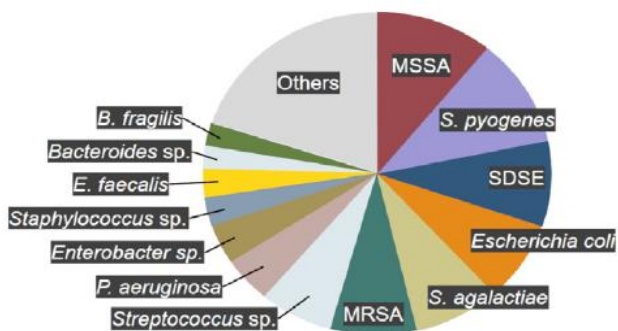
## Urinary tract



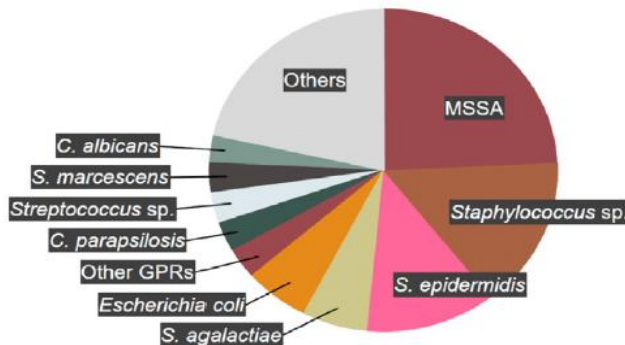
## Abdominal



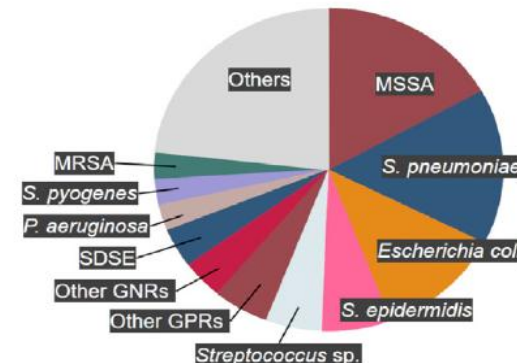
## Bone/Soft tissue



## Cardiovascular

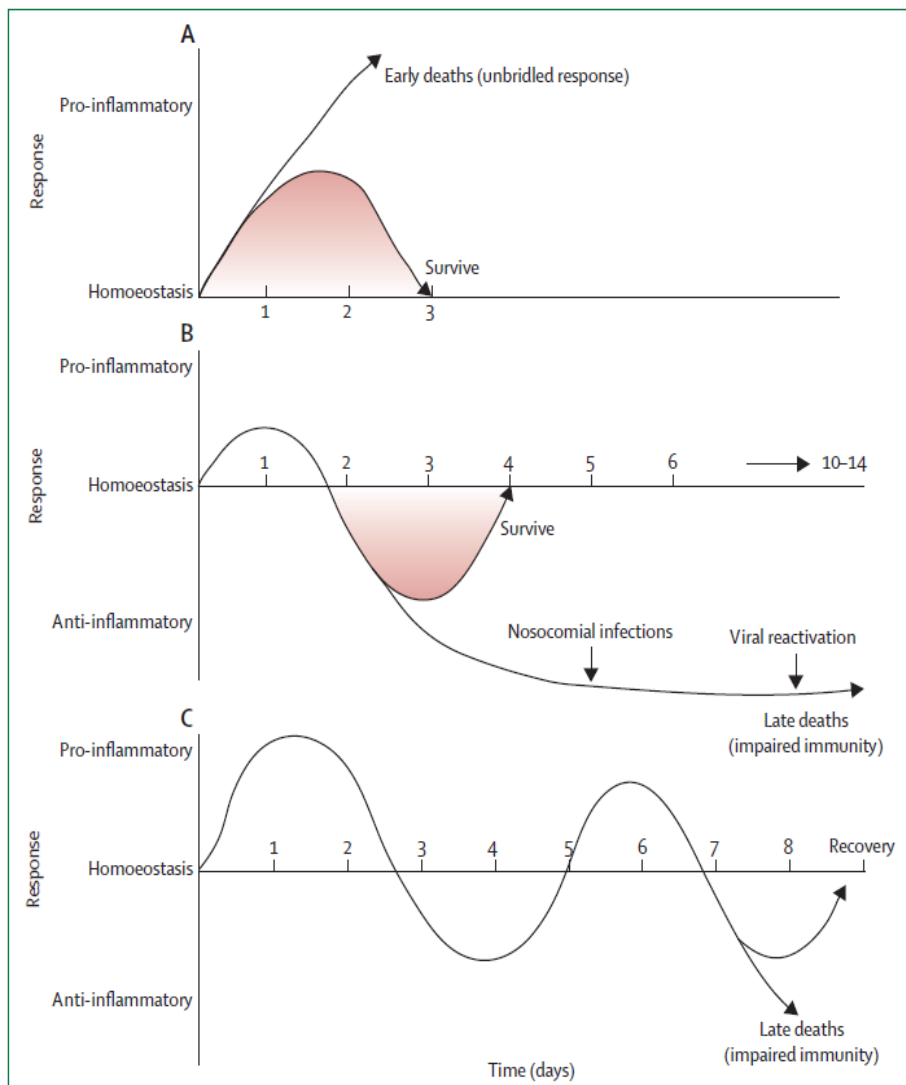


## Others



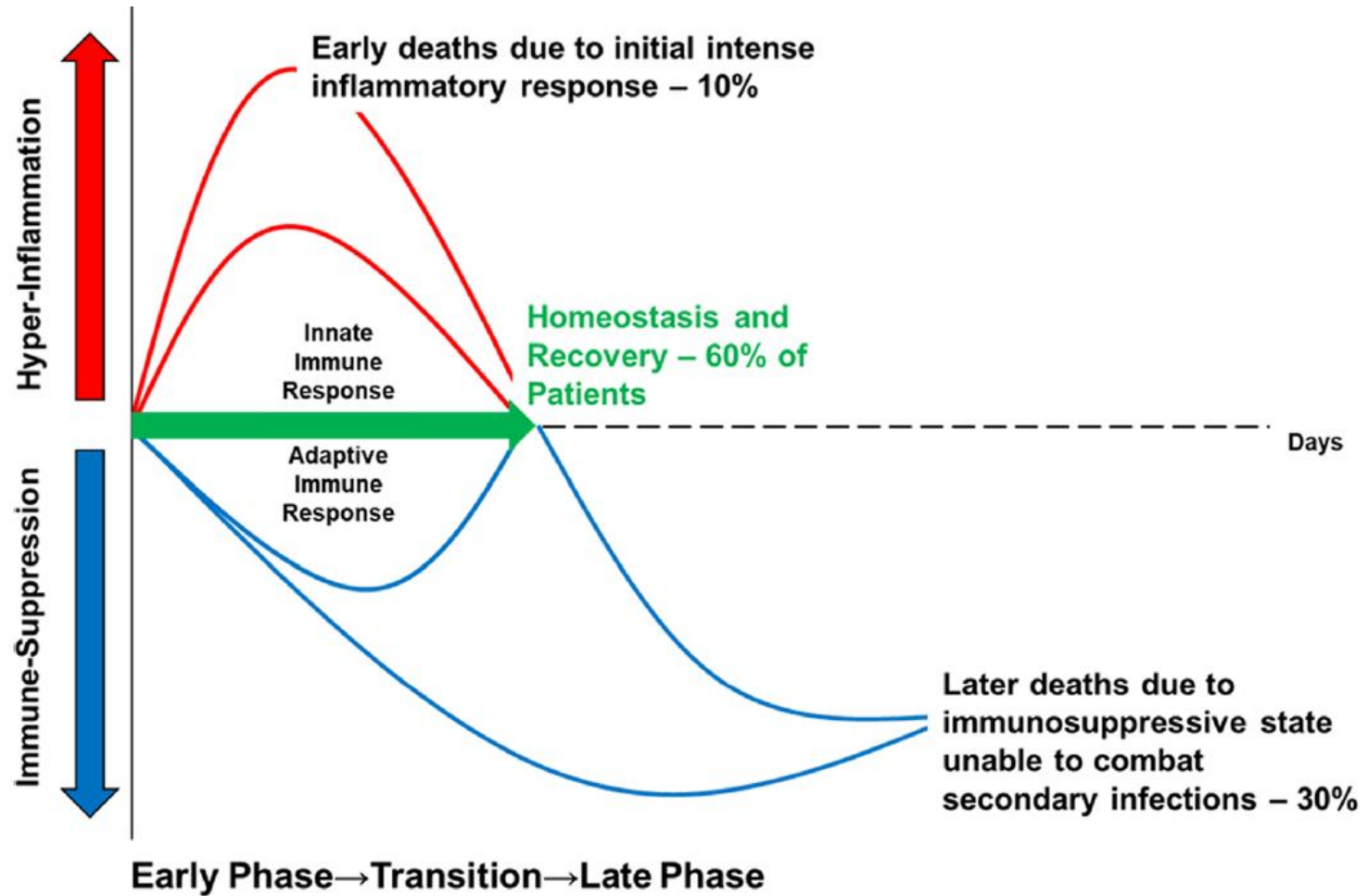
Others: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium* spp, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydomphila* spp, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma* spp, *Rickettsia* spp, *Pneumocystis jirovecii*, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, influenza viruses

# Przebieg reakcji zapalnej w sepsie

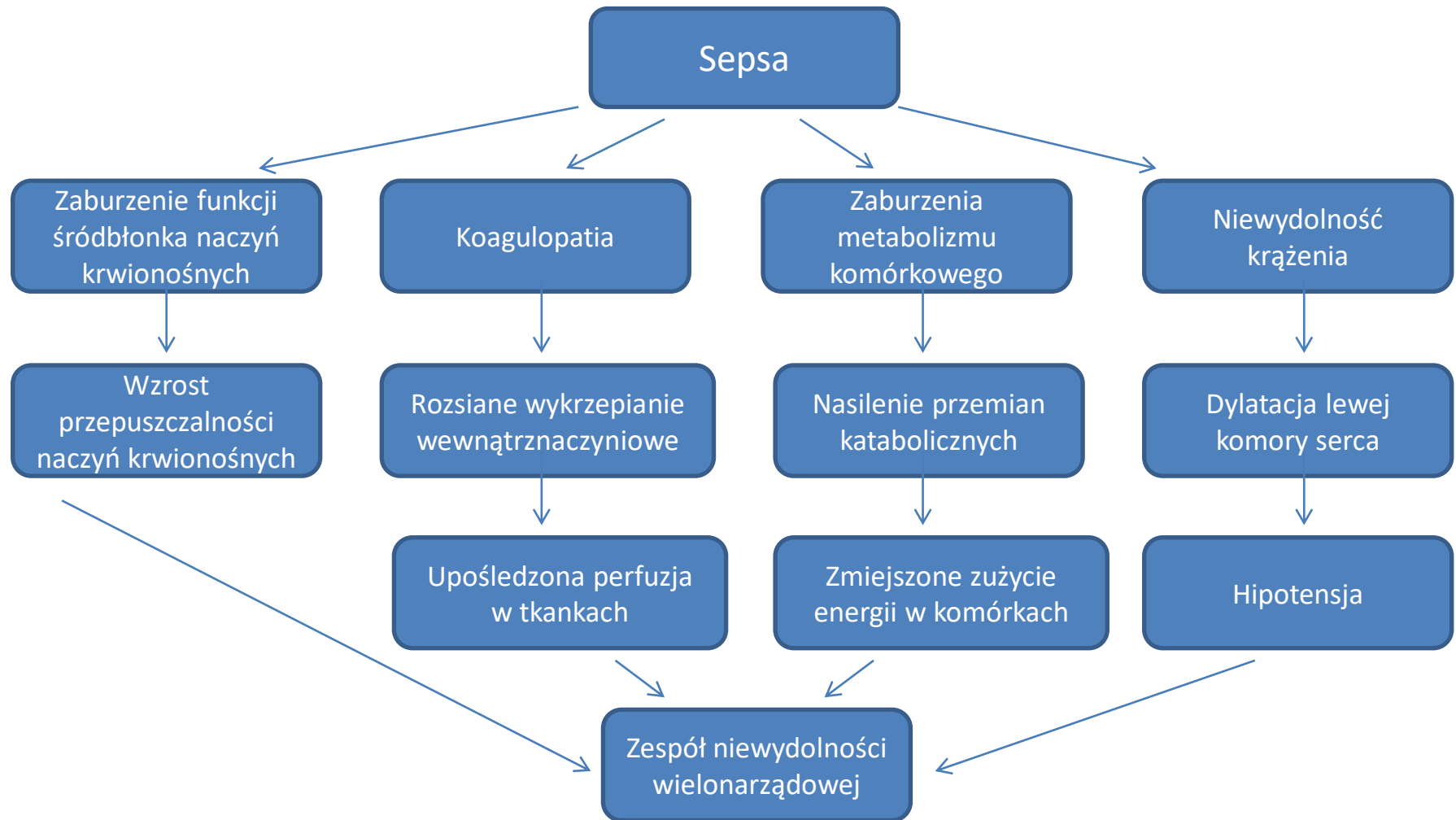


- ✓ Dominująca faza pro-zapalna. Śmierć w tej wczesnej fazie sepsy jest często spowodowana zapaścią sercowo-naczyniową, zaburzeniami metabolicznymi i dysfunkcją narządów.
- ✓ Wielu pacjentów z sepsą jest w podeszłym wieku z wieloma chorobami współistniejącymi, które wpływają na indukcję odpowiedzi immunologicznej. Słaba lub nieobecna faza pro-zapalna jest często obserwowana, a następnie szybko dochodzi do immunosupresji.
- ✓ Sepsa charakteryzująca się cyklicznym przechodzeniem pomiędzy fazą pro-zapalną, a następnie fazą przeciwzapalną. Im dłużej trwa sepsa, tym bardziej prawdopodobne jest, że pacjent rozwine głęboką immunosupresję.

# Przebieg reakcji zapalnej w sepsie



# Zmiany patofizjologiczne obserwowane w sepsie



# Zmiany patofizjologiczne obserwowane w sepsie: zaburzenie funkcji śródbłonna naczyń krwionośnych

---

- ✓ Śródbłonek naczyń krwionośnych - rola w regulacji napięcia naczyń, ruchu komórek i transporcie substancji odżywczych do tkanek i na zewnątrz, utrzymaniu równowagi w układzie krzepnięcia i reakcji zapalnej i przeciwzapalnej.
- ✓ Dysfunkcja śródbłonna w sepsie: występują znaczące zmiany: 1.) nasiloną adhezja leukocytów do śródbłonna ze zwiększoną migracją leukocytów do tkanek, 2.) rozszerzenie naczyń krwionośnych i 3) utrata funkcji bariery, która prowadzi do rozległego obrzęku tkanek.

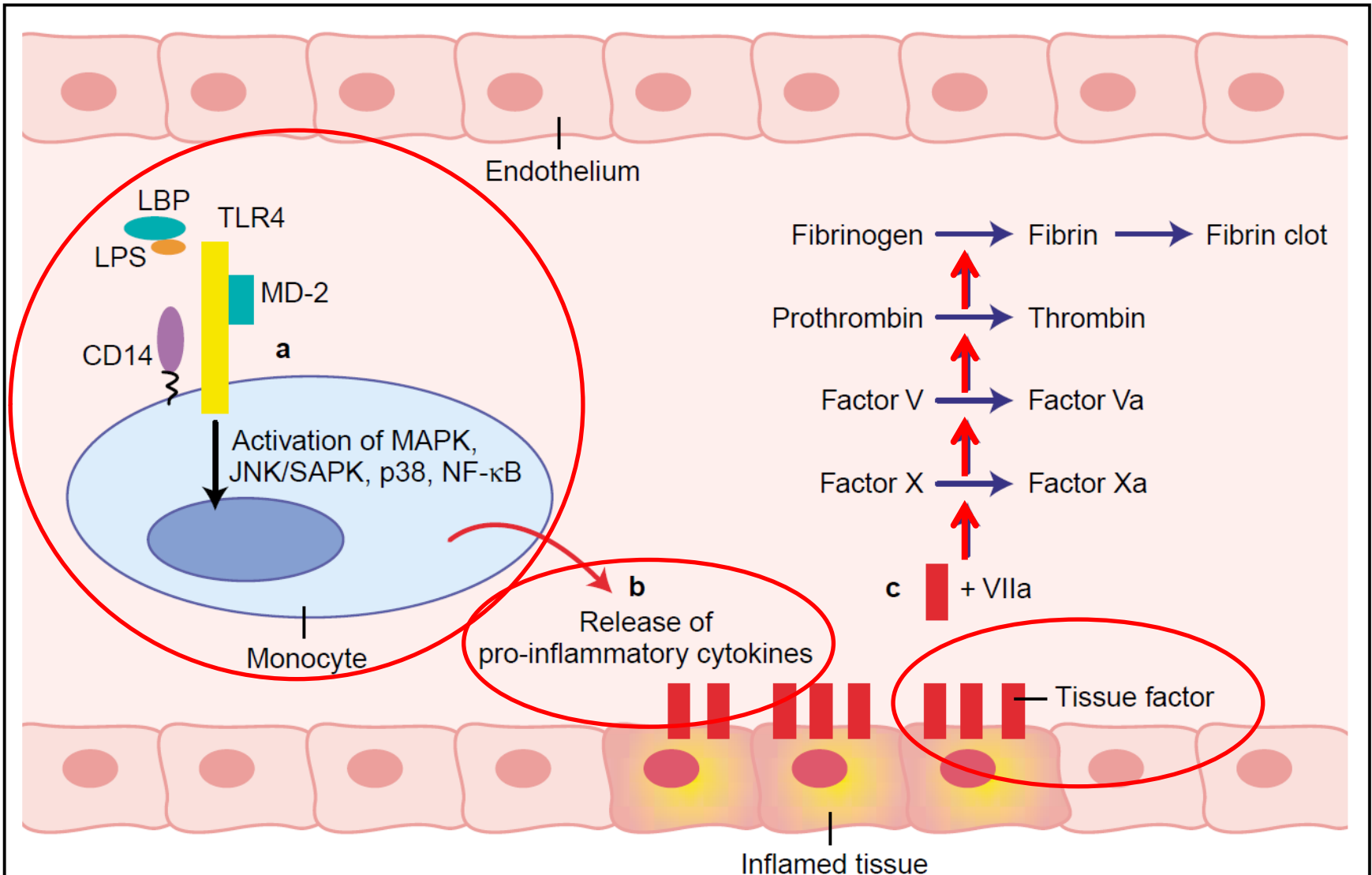
# Zmiany patofizjologiczne obserwowane w sepsie: zaburzenia hemostazy

---

Sepsa prawie zawsze wiąże się z zaburzeniami hemostazy

- ✓ od miejscowej aktywacji krzepnięcia krwi, która może przyczyniać się do zakrzepicy żyłnej
- ✓ do rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, disseminated intravascular coagulation) z ogólnoustrojową aktywacją krzepnięcia, nasilonym tworzeniem włókien fibryny i zakrzepów, co prowadzi do konsumpcji i wyczerpywania płytek krwi i białek krzepnięcia. Sepsa i DIC mogą prowadzić do jednoczesnej zakrzepicy i krwawienia.





## The coagulation cascade in sepsis

# Zmiany patofizjologiczne obserwowane w sepsie - mechanizmy przeciwkrzepliwe

## Mechanizmy przeciwkrzepliwe, zmniejszające tworzenie fibryny

1. Inhibitor czynnika tkankowego ↓
2. Antytrombina ↓
3. Białko C ↓

## Fibrynoliza

1. Plazminogen/plazmina aktywatory: ↓
  - ✓ tkankowy aktywator plazminogenu
  - ✓ urokinazowy aktywator plazminogenu
  - ✓ fibryna jako kofaktor dla aktywacji plazminogenu
2. Plazminogen/plazmina inhibitory : ↑
  - ✓ Inhibitory aktywacji plazminogenu ↑
  - ✓ Bezpośrednie hamowanie plazminy ↑
  - ✓ Inhibitor fibrynolizy aktywowany przez trombinę ↑

## Inne mechanizmy

1. Efekt „wyłukiwania” czynników krzepnięcia
2. Adsorpcja czynników krzepnięcia we włóknach fibryny

# Zmiany patofizjologiczne obserwowane w sepsie: zaburzenia hemostazy

W sepsie patogen i związana z nim ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna powodują powstawanie i odkładanie fibryny za pomocą działających równocześnie mechanizmów:

- 1. Nasilenie procesów krzepnięcia,**
- 2. Osłabienie działania antykoagulanów fizjologicznych,**
- 3. Zahamowanie fibrynolizy.**

Nasilone tworzenie fibryny związane z upośledzoną fibrynolizą może przyczyniać się do powstawania mikrozakrzepów w naczyniach, zaburzenia perfuzji, niedokrwienia narządów, uszkodzenia narządów i rozwoju zespołu niewydolności wielonarządowej (MODS).

# Zmiany patofizjologiczne obserwowane w sepsie: zaburzenia metabolizmu komórkowego

---

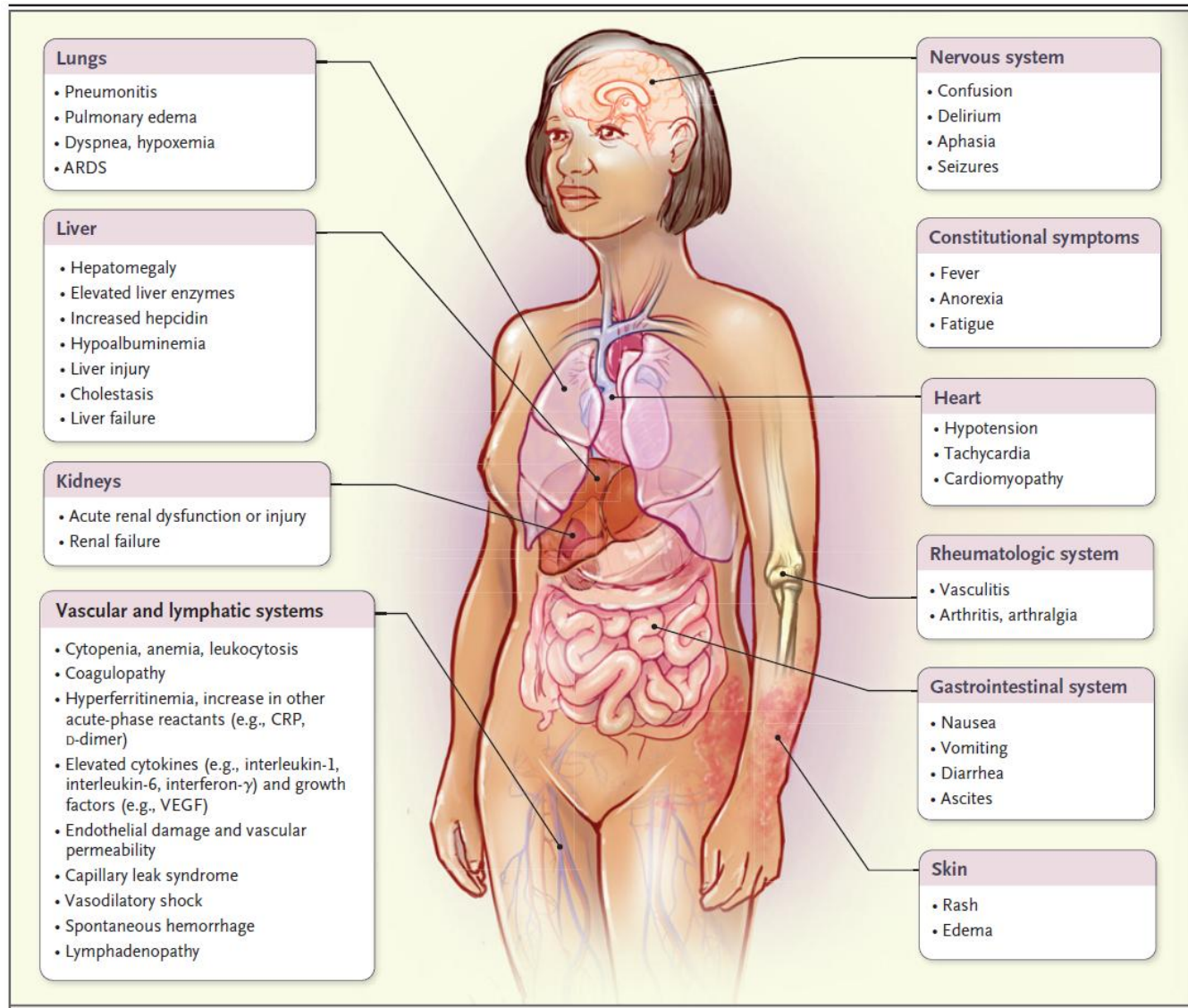
- ✓ Ponad 90% całkowitego zużycia tlenu w organizmie jest wykorzystywane przez mitochondria do wytwarzania ATP.
- ✓ Ponieważ mitochondrialne wytwarzanie ATP jest głównym źródłem energii dla większości typów komórek, upośledzona produkcja energii związana z hamowaniem funkcji mitochondriów wydaje się być podstawowym mechanizmem w rozwoju dysfunkcji narządów w sepsie.
- ✓ Zaburzenie funkcji mitochondriów w sepsie może być efektem bezpośredniego zahamowanie lub uszkodzenie mitochondriów przez mediatory zapalne.
- ✓ **Zmniejszenie dostępności energii powoduje znaczne zahamowanie procesów metabolicznych, co utrudnia/uniemożliwia normalne funkcjonowanie komórki.**

## Zmiany patofizjologiczne obserwowane w sepsie niewydolność sercowo-naczyniowa

---

- ✓ **Pacjenci z sepsą mają zmniejszony układowy opór naczyniowy** (SVR, systemic vascular resistance) z prawidłową lub zwiększoną pojemność minutową serca (CO, cardiac output; częstości skurczów serca x objętość wyrzutowa).
- ✓ Pojemność minutowa serca jest utrzymywana kosztem poszerzenia lewej komory, ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. Zmiany te mogą prowadzić do **hipotensji charakterystycznej dla wstrząsu septycznego**.
- ✓ Zmiany w SVR prawdopodobnie w dużej mierze zależą od **nadmiernej produkcji tlenu azotu w naczyniach krwionośnych, rozszerzającego te naczynia**, co może być trudne do wyrównania za pomocą wazopresorów.
- ✓ **Pogorszona perfuzja tkankowa powoduje wzrost stężenia mleczanów** obserwowany w wstrząsie septycznym (def. wstrząsu septycznego).

# Sepsa– zaburzenia funkcji narządów



# Biomarkery sepsy, przykłady

## Cytokiny pro-zapalne

IL-1beta, **IL-6**, TNF-alpha, MCP-1  
IL-1RA, TNF-R1/2, HMGB-1

## Białka ostrej fazy

**CRP, Prokalcytonina**,  
LBP, PTX3

## Komplement

C3b, C5a

## Biomarkery aktywacji granulocytów i monocytów

ziarnistość toksyczna, ciała Döhlego  
**CD64, CD11b, CD14**, TREM-1, HBP, sRAGE, TLR,  
suPAR

## Biomarkery immunosupresji w sepsie

**mHLA-DR**, CTLA-4, PD-1  
IL-10, IL-1ra

## Biomarkery uszkodzenia narządów

**Mleczany, NGAL**, IGFBP7, TIMP2, **troponina**,  
microRNA, S100, ANP, BNP

## Markery uszkodzenia śródbłonna

ICAM-1, VCAM-1, E-selektyna  
Neopteryna, NO, Endokan, VEGF

## Krzepnięcie


**Antytrombina**, trombomodulina,  
**białko C, białko S, d-dimery, PAI-1**

## Inne

MMP-9, laktoferyna, pro-ADM


# Sepsa, wstrząs septyczny, definicja, rozpoznanie

**This Issue** Views [2,828,210](#) | Citations [3,500](#) | Altmetric [2654](#) | Comments [3](#)

 [Download PDF](#)

  [More ▾](#)

 [Cite This](#)

 [Permissions](#)

**Special Communication** | [Caring for the Critically Ill Patient](#)

**FREE**

February 23, 2016

## The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP<sup>1</sup>; Clifford S. Deutschman, MD, MS<sup>2</sup>; Christopher Warren Seymour, MD, MSc<sup>3</sup>; [et al](#)

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)


*JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

 [JAMA Sepsis Website](#)

 [Editorial Comment](#)

 [Related Articles](#)

 [Interviews](#)

 [Multimedia](#)

### Abstract

**Importance** Definitions of sepsis and septic shock were last revised in 2001. Considerable advances have since been made into the pathobiology (changes in organ function, morphology, cell biology, biochemistry, immunology, and circulation), management, and epidemiology of sepsis, suggesting the need for reexamination.

**Objective** To evaluate and, as needed, update definitions for sepsis and septic shock.



# Sepsa, definicja

---

- ✓ **Sepsa** to zagrażająca życiu niewydolność narządów spowodowana nieprawidłową odpowiedzią organizmu na zakażenie
- ✓ **Niewydolność narządów** jest rozpoznawana na podstawie nagłej zmiany w skali SOFA  $\geq 2$  spowodowanej zakażeniem
  - Wyjściowa wartość w skali SOFA może być uznana „0” punktów u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano niewydolności narządów
  - SOFA  $\geq 2$  wiąże się z  $\sim 10\%$  ryzykiem zgonu dla populacji pacjentów w szpitalu z podejrzeniem zakażenia. Stan pacjentów nawet z objawami niewydolności narządów o łagodnym przebiegu może ulec dalszemu pogorszeniu. Dlatego też stan pacjenta należy uznać jako ciężki i wymagający natychmiastowego odpowiedniego leczenia, jeśli wcześniej postępowanie nie zostało wdrożone.

# Wstrząs septyczny, definicja

---

- ✓ **Wstrząs septyczny** określa się jako sepsę, w której zaburzenia krążenia i komórkowe/metaboliczne są tak duże, że znacząco zwiększają śmiertelność.
- ✓ Pacjentów we wstrząsie septycznym rozpoznaje się na podstawie wystąpienia 1.) klinicznych objawów sepsy 2.) z przetrwałą hipotensją wymagającą leczenia wazopresorami w celu podtrzymania  $MAP \geq 65$  mmHg i stężenia mleczanów w surowicy  $>2$  mmol/L (18mg/dL), pomimo odpowiedniego leczenia płynami.
- ✓ Wystąpienie u pacjenta tych kryteriów zwiększa śmiertelność o ponad 40%.

# SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment)

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.

<sup>a</sup> Adapted from Vincent et al.<sup>27</sup>

<sup>b</sup> Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

<sup>c</sup> Glasgow Coma Scale scores range from 3–15; higher score indicates better neurological function.

# GCS (Glasgow coma scale)

Skala Glasgow oceny stanu świadomości

<b>Oczy</b>	Otwieranie	Samoistne	4
		Na polecenie słowne	3
	Brak reakcji	Na bodziec bólowy	2
			1
<b>Najlepsza reakcja ruchowa</b>	Na polecenie	Spełnianie poleceń	6
		Na bodziec bólowy	Umiejscowienie bólu
	Zginanie – wycofywanie kończyny		4
		Zginanie patologiczne (sztywność z odkorowania)	3
		Wyprostowanie patologiczne (sztywność z odmóżdżenia)	2
	Bez reakcji		1
	<b>Najlepsza odpowiedź słowna</b>	Świadoma rozmowa	
Zaburzona rozmowa		4	
Niewłaściwe słowa		3	
Nie zrozumiałe dźwięki		2	
Bez reakcji		1	
<b>Suma</b>			<b>3–15</b>

# Najważniejsze pojęcia związane z sepsą

---

- ✓ Sepsa to syndrom ukształtowany przez czynniki związane z samym patogenem jak i czynniki związane z organizmem pacjenta (np. płeć, rasa i inne uwarunkowania genetyczne, wiek, choroby współistniejące, środowisko) o cechach, które ewoluują w czasie. Tym, co odróżnia sepsę od infekcji, jest nieprawidłowa lub rozregulowana odpowiedź organizmu pacjenta i obecność dysfunkcji narządu.
- ✓ Dysfunkcja narządu wywołana przez sepsę może być początkowo trudna do identyfikacji; dlatego u każdego pacjenta z ciężkim zakażeniem powinna być rozważana możliwość wystąpienia niewydolności narządów. Odwrotnie, nierozpoznana infekcja może być przyczyną dysfunkcji nowego narządu. Zatem przy każdej niewyjaśnionej dysfunkcji narządu powinno się rozważyć możliwość infekcji.
- ✓ Fenotyp kliniczny i biologiczny sepsy może być modyfikowany przez istniejącą wcześniej ostrą chorobę, długotrwałe współistniejące choroby, leki i interwencje medyczne.
- ✓ Infekcje mogą powodować dysfunkcję lokalnych narządów bez generowania rozregulowanej odpowiedzi układowej u gospodarza.