

НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 6

**ИМУНСКИ ОДГОВОР НА ТРАНСПЛАНТИРАНА
ТКИВА**

КОНГЕНИТАЛНЕ ИМУНОДЕФИЦИЈЕНЦИЈЕ

СЕПСА И СЕПТИЧНИ ШОК

ИМУНСКИ ОДГОВОР НА ТРАНСПЛАНТИРАНА ТКИВА

Речник

трансплантат	калем
особа која даје трансплантат (калем)	доно́р (давалац)
особа која прима калем	реципијент (прималац; домаћин)
генетски идентичне животиње (и калеми)	сингене животиње (сингени калеми)
трансплантација унутар исте врсте	алогена или ало- трансплантација
трансплантација међу различитим врстама	ксеногена или ксено- трансплантација
антигени који су мета при одбацивању	алоантигени и ксеноантигени
антитела и Т лимфоцити који реагују против тих антигена	алореактивни и ксенореактивни

Докази да је одбацивање калема у основи имунска реакција

Dokaz

Prethodno izlaganje MHC molekulima davaoca ubrzava odbacivanje kalema

Sposobnost brzog odbacivanja kalema može da se prenese na naivnu jedinku limfocitima senzibilisane jedinke

Deplecija ili inaktivacija T-limfocita lekovima ili antitelima rezultira smanjenim odbacivanjem kalema

Zaključak

Odbacivanje kalema pokazuje dve osnovne osobine stečene imunosti – memoriju i specifičnost

Odbacivanje kalema je posredovano limfocitima

Za odbacivanje kalema potrebni su T-limfociti

...да се подсетимо:

Трансплантациони антигени

Протеини кодирани МНС генима:

- ✓ по три гена за α ланац I класе на сваком од хромозома:
 $3 \times 2 = 6$ различитих продуката I класе на свакој ћелији
- ✓ по три гена за α ланац и три или четири гена за β ланац (који се могу комбиновати) II класе на сваком од хромозома:
 ≈ 20 различитих продуката II класе на свакој професионалној APC
- ✓ велики број HLA алела у популацији

...да се подсетимо:

...у свакој јединки су селекцијом у тимусу селектовани они CD4+ и CD8+ Т лимфоцити који препознају сопствени МНС
(МНС рестрикција)

...дакле сви зрели CD4+ и CD8+ Т лимфоцити на периферији препознају пептиде приказане само у контексту сопствених МНС

Закључак би гласио:

Јединка нема клонове Т лимфоцита који препознају пептиде у контексту продуката туђег МНС !!!

Питање:

Зашто би Т лимфоцити једне особе препознавали МНС молекуле друге особе?

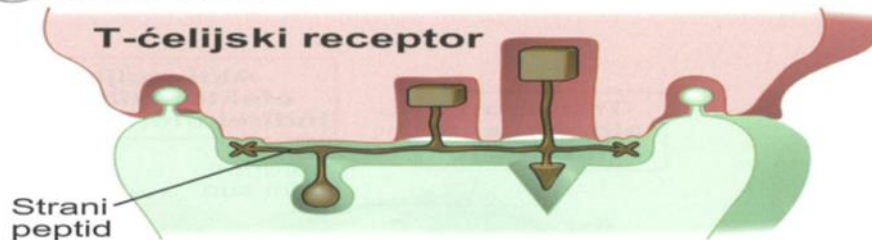
Чињеница (парадокс):

Реакција на стране МНС је једна од најснажнијих имунских реакција

Објашњење:

Алогени молекули МНС који приказује пептиде алогене ћелије могу да изгледају као сопствени МНС са страним пептидом – **унакрсна реакција**

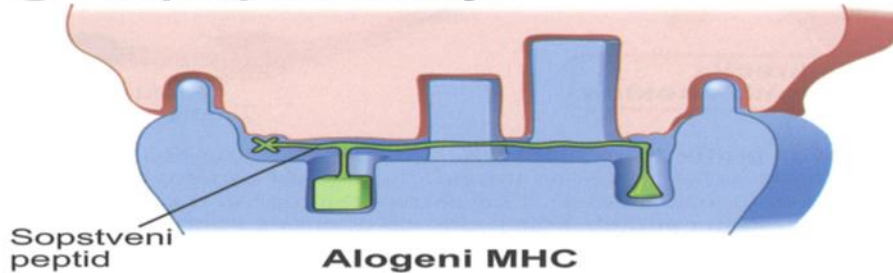
Ⓐ Normalno



Sopstveni MHC

Sopstveni MHC molekul prikazuje strani peptid T-čeliji selektovanoj da prepozna sopstveni MHC slabim afinitetom, ali koja može jakim afinitetom da prepozna kompleks sopstvenog MHC molekula i stranog peptida

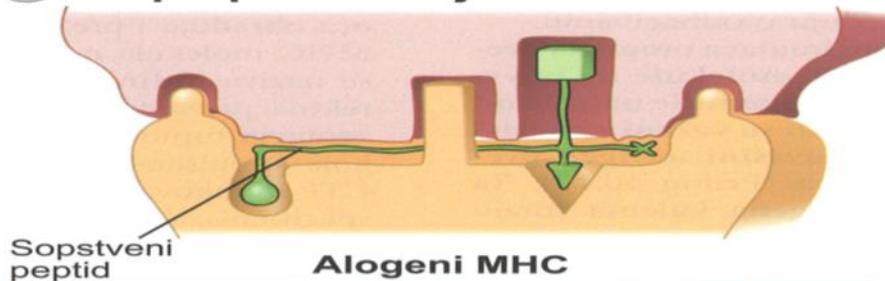
Ⓑ Aloprepoznavanje



Alogeni MHC

T-čelija ograničena da prepozna sopstveni MHC prepoznaje alogeni MHC molekul čija struktura podseća na kompleks sopstvenog MHC molekula i stranog peptida

Ⓒ Aloprepoznavanje



Alogeni MHC

T-čelija ograničena da prepozna sopstveni MHC prepoznaje strukturu koju formiraju alogeni MHC molekul i vezani peptid

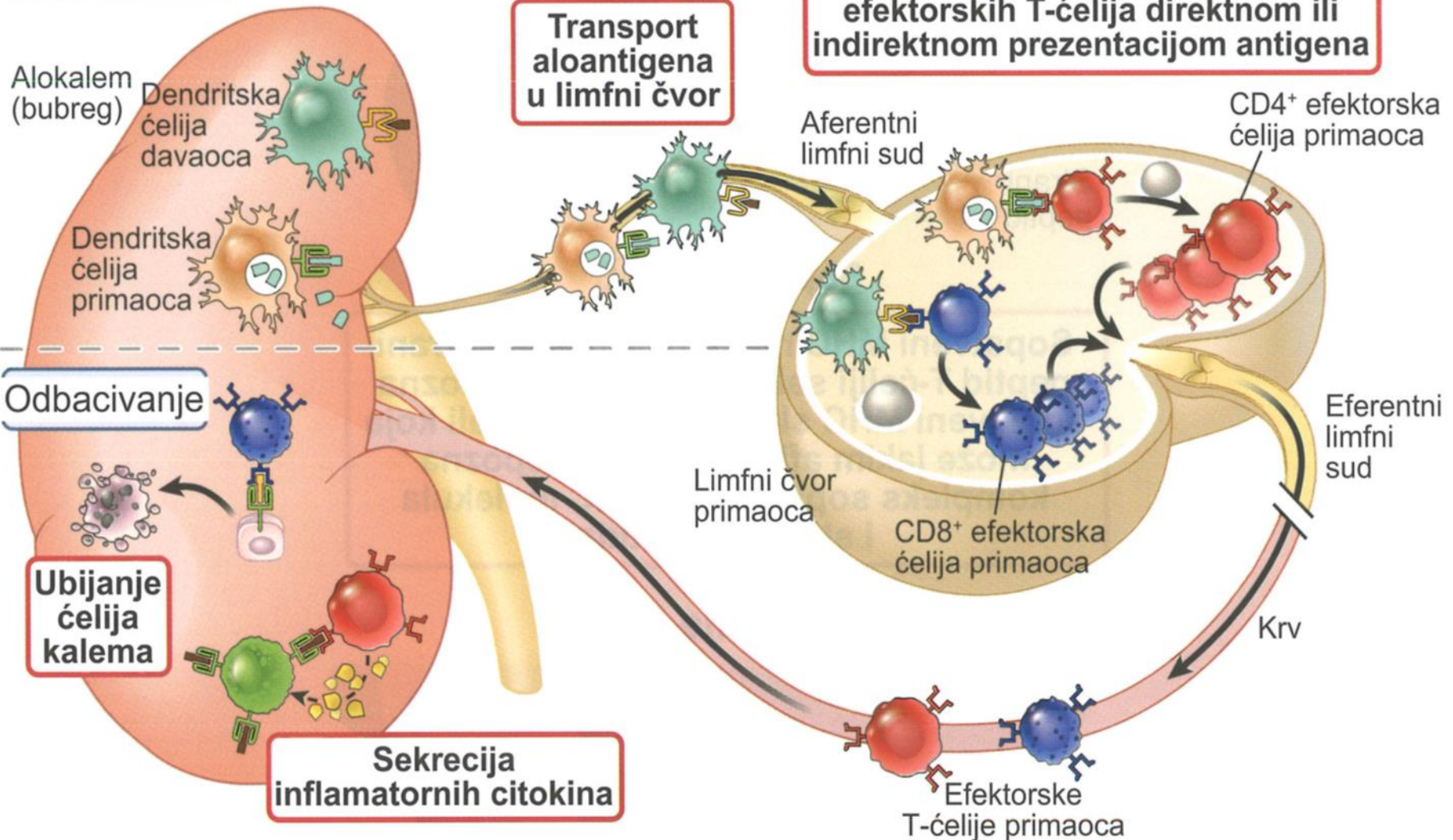
Види се да многи клонови могу учествовати у реакцијама

Осим тога једна ћелија алокалема екаспримира хиљаде молекула МНС, док у случају инфекције само мали број сопствених МНС молекула презентује пептид микроорганизма –

зато је реакција Т лимфоцита на алоантигене толико јака

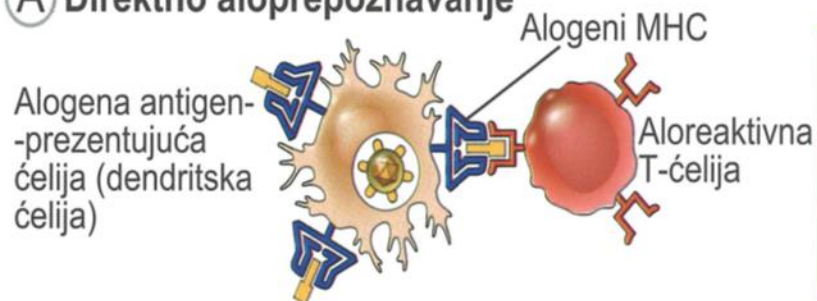
Индукција имунског одговора против калема

Сензibilizација



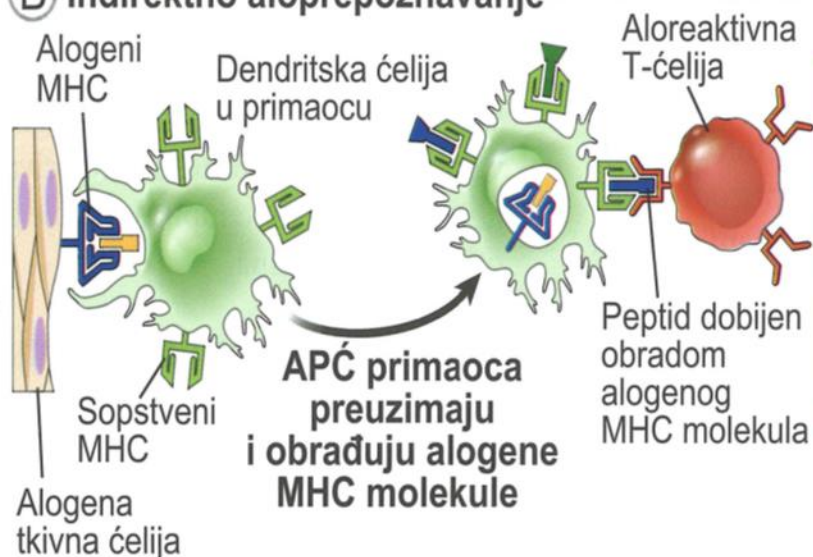
Индукција имунског одговора против калема

A) Direktno aloprepoznavanje



T-ćelija prepoznaje neobrađeni alogeni MHC molekul na APC kalema

B) Indirektno aloprepoznavanje



T-ćelija prepoznaje obrađen peptid alogenog MHC molekula vezan za sopstveni MHC molekul na APC domaćina

ДИРЕКТНО ПРЕПОЗНАВАЊЕ:

Могуће само ако калем садржи APC (дендритичне ћелије). Овако настају ефекторски алореактивни Т лимфоцити (**CTL**)

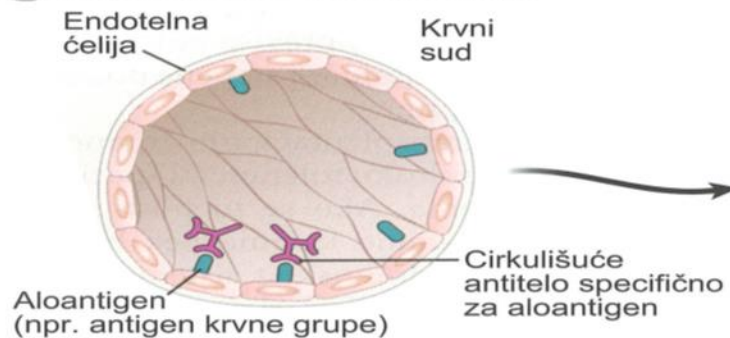
АКУТНО ОДБАЦИВАЊЕ

ИНДИРЕКТНО ПРЕПОЗНАВАЊЕ:

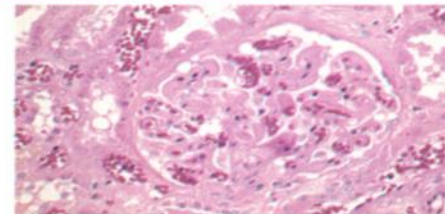
APC домаћина фагоцитује ћелије донора, обрађује алоантигене донора (MHC и други протеини) и приказује их у контексту сопственог MHC (**Th**)

ХРОНИЧНО ОДБАЦИВАЊЕ

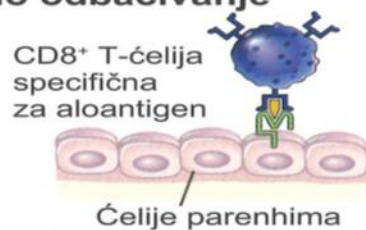
A) Hiperakutno odbacivanje



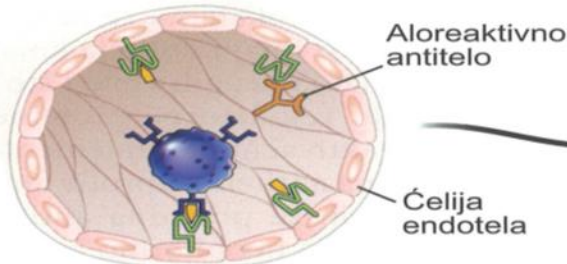
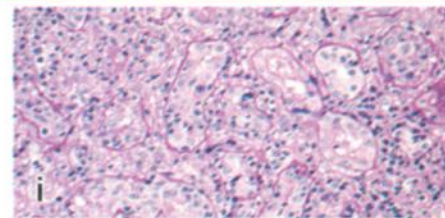
Aktivacija komplementa, oštećenje endotela, zapaljenje i tromboza



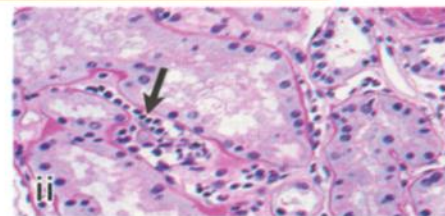
B) Akutno odbacivanje



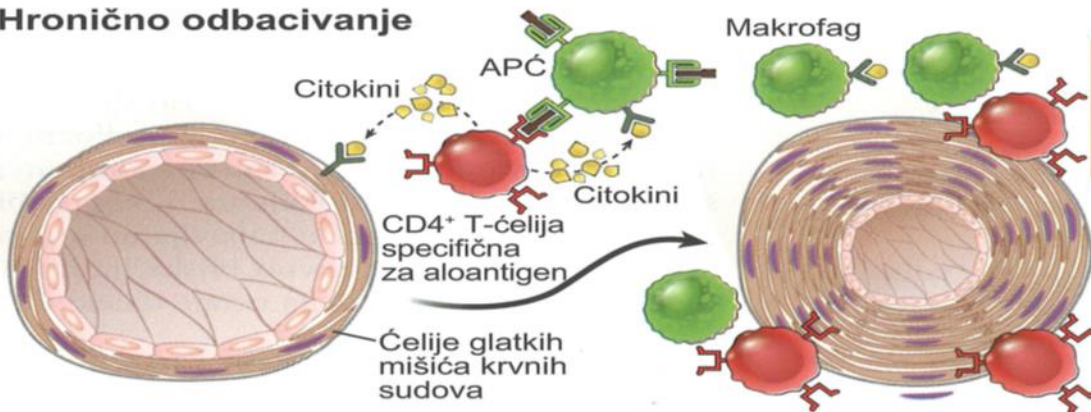
Oštećenje ćelija parenhima, intersticijalno zapaljenje



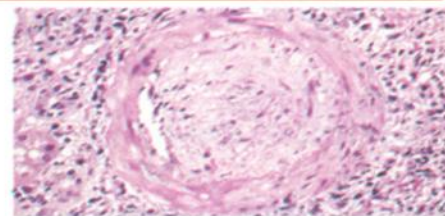
Zapaljenje endotela



C) Hronično odbacivanje



Hronična zapaljenjska reakcija u zidu krvnog suda, proliferacija ćelija glatkih mišića intime, okluzija krvnog suda



Тестови компатибилности донора и реципијента

- Тест АВО компатибилности
- Тест подударности HLA алела (HLA-A, HLA-B, HLA-DR)
- Провера присуства преформираних антитела

Терапија одбацивања калема

Lek	Mehanizam delovanja
Ciklosporin i takrolimus	Blokira produkciju T-ćelijskih citokina inhibicijom fosfataze kalcineurina i tako sprečava aktivaciju transkripcionog faktora NFAT
Mikofenolat mofetil	Blokira proliferaciju limfocita inhibiranjem sinteze guaninskih nukleotida u limfocitima
Rapamicin (sirolimus)	Blokira proliferaciju limfocita inhibiranjem mTOR-a i prenosa signala posredstvom IL-2
Kortikosteroidi	Smanjuju zapaljenje delujući na razne tipove ćelija
Antitimocitni globulin	Vezuje se za T-ćelije i vrši depleciju T-ćelija, potpomažući fagocitozu ili lizu posredovanu kompleментом (koristi se za lečenje akutnog odbacivanja).
Anti-IL-2 receptor (CD25) antitelo	Inhibira proliferaciju T-ćelija blokiranjem vezivanja IL-2; može takođe da opsonizuje i pomogne u uklanjanju aktiviranih T-ćelija koje ekspimiraju IL-2R
CTLA4-Ig (belatacept)	Inhibira aktivaciju T-ćelija blokiranjem vezivanja kostimulatora B7 za CD28 T-ćelija
Anti-CD52 (alemtuzumab)	Vrši depleciju limfocita lizom posredovanom kompleментом

ИМУНОСУПРЕСИЈА:

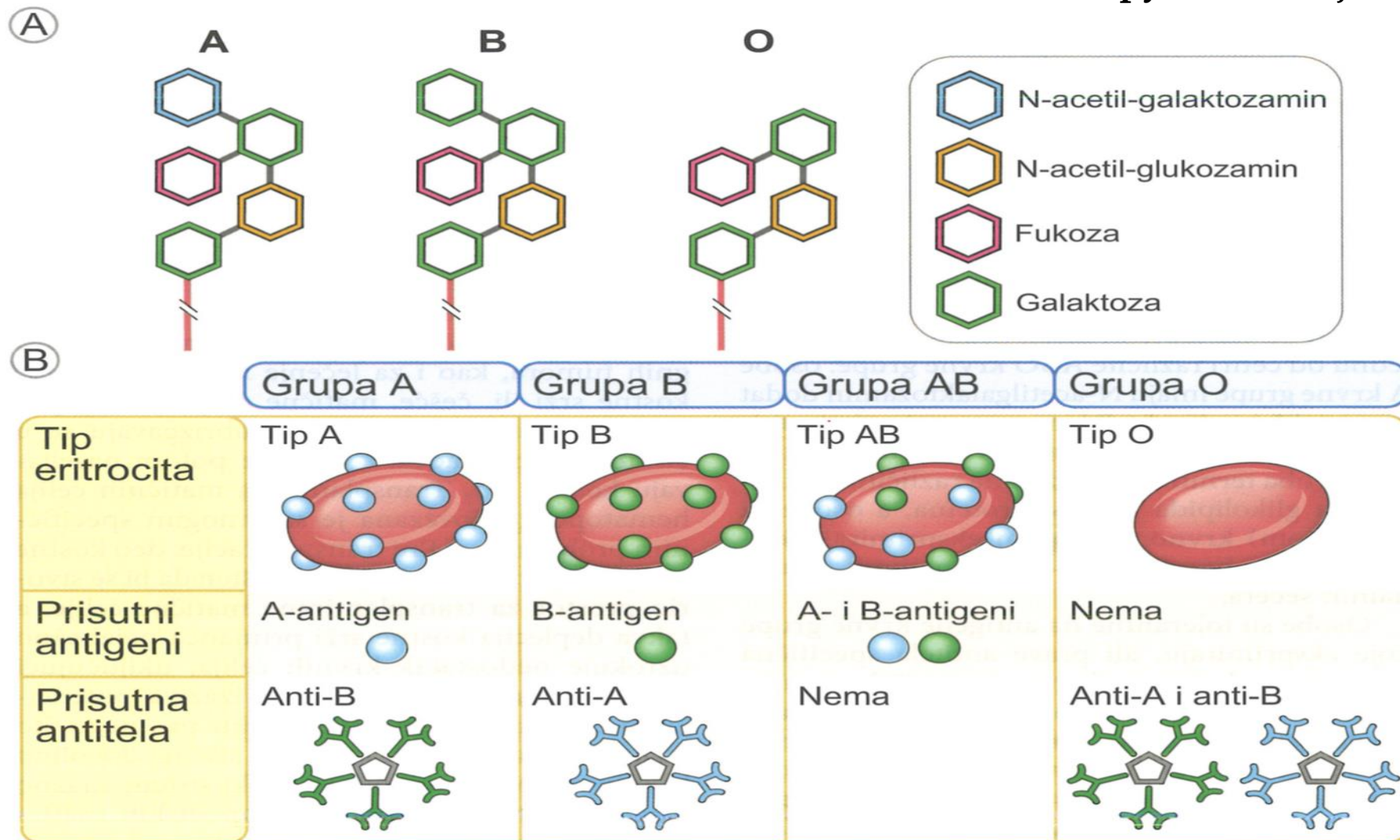
- ПОДЛОЖНОСТ
интрацелуларним
инфекцијама
- малигни тумори изазвани
онкогеним вирусима

ТОЛЕРАНЦИЈА:

- блокирање костимулатора
- стимулисање
алореактивних ћелија да
постану регулаторне

Трансплантација ћелија крви (трансфузија)

ABO антигени су угљени хидрати на мембранским гликопротеинима или гликосфинголипидима, исказани на еритроцитима, ћелијама ендотела и многим другим ћелијама



Трансплантација матичних ћелија хематопоезе

Лечење малигних тумора ћелија крви и обнова оштећених
ћелија костне сржи

- Снажна реакција одбацивања (HLA подударност)
- Болест калем против домаћина (енгл. *Graft-versus-host disease*)
- Имунодефицијенција примаоца

Имунодефицијенције

*Болести изазване недовољним
имунским одговором*

Имунодефицијенције су поремећаји једне или више компоненти имунског система

**Примарне
(конгениталне)**

**група урођених
болести**

**Секундарне
(стечене)**

**настају деловањем
фактора средине
HIV**

**хемотерапија
радијација
малнутриција**

Физиолошке имунодефицијенције

- **Физиолошка имунодефицијенција новорођенчади**
- **Физиолошка селективна IgA имунодефицијенција деце**
- **Физиолошка имунодефицијенција старих**

Конгениталне (примарне) имунодефицијенције

*Конгениталне имунодефицијенције су
последице генских поремећаја који су узрок
прекида у сазревању или функционисању
различитих компоненти имунског система*

**Једна на сваких 500 особа пати од неке
имунодефицијенције**

Карактеристике имунодефицијенција и њихове манифестације

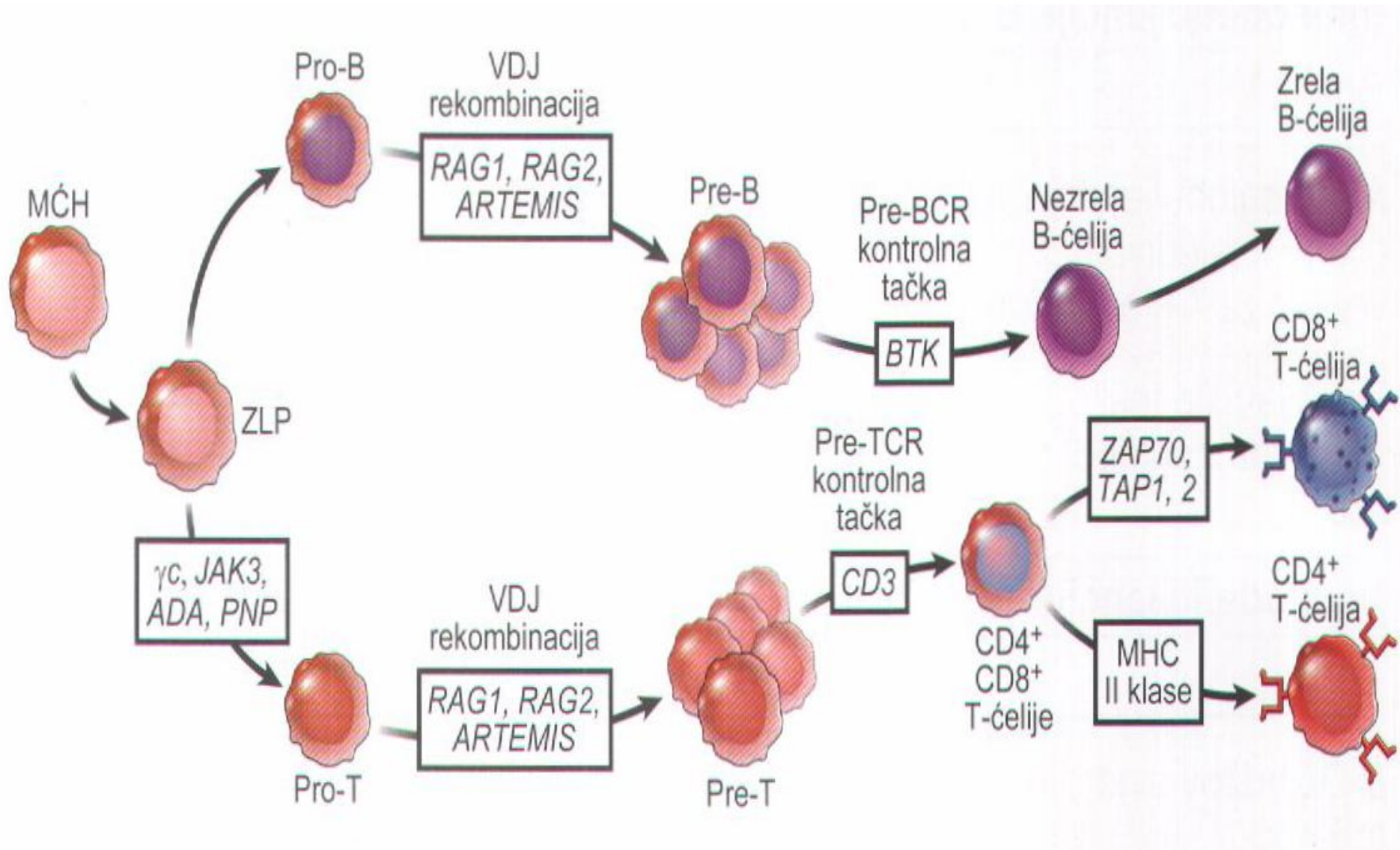
Tip imunodeficijencije	Histopatološki i laboratorijski poremećaji	Najčešće infektivne posledice
Deficijencije B-ćelija	Ne postoje, ili smanjeni folikuli i germinativni centri u limfnim organima Snižene vrednosti serumskih imunoglobulina	Infekcije piogenim bakterijama, crevne bakterijske i virusne infekcije
Deficijencije T-ćelija	Mogu biti smanjene T-ćelijske zone u limfnim organima Slabije reakcije kasne preosetljivosti na ubikvitarne antigene Poremećen proliferativni odgovor T-ćelija na stimulaciju mitogenima <i>in vitro</i>	Infekcije virusima i drugim intracelularnim patogenima (npr. <i>Pneumocystis jiroveci</i> , druge gljivice, netuberkulozne mikobakterije) Maligniteti udruženi sa virusnim infekcijama (npr. limfomi udruženi sa EBV-om)
Deficijencije urođene imunosti	Varijabilni, zavise od toga koja je komponenta urođene imunosti defektna	Varijabilne; infekcije piogenim bakterijama

Тешки облици имунодефицијенција отварају врата за инфекције микроорганизмима који се обично не сматрају вирулентним, укључујући многе чланове нормалне микрофлоре организма или микроорганизме из окружења

Поремећаји урођене имуности

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
Hronična granulomatozna bolest	Poremećaj produkcije reaktivnih oblika kiseonika u fagocitima	Mutacije gena koji kodiraju komponente fagocitne oksidaze, najčešće citohrom b558
Deficijencija adhezivnih molekula tip-1	Nepostojanje ili deficitarna ekspresija $\beta 2$ integrina koja izaziva slabljenje funkcija leukocita koje zavise od adhezije	Mutacije gena koji kodiraju β -lanac (CD18) $\beta 2$ integrina
Deficijencija adhezivnih molekula tip-2	Nepostojanje ili deficitarna ekspresija leukocitnih liganada za E i P-selektine na endotelu koja izaziva poremećenu migraciju leukocita u tkiva	Mutacije gena koji kodiraju protein potreban za sintezu sialil-Lewis X-komponente liganada za selektine E i P
Deficijencija C3 komponente komplementa	Poremećaj u aktivaciji komplementa	Mutacije gena koji kodira C3
Deficijencija C2 i C4 komponenti komplementa	Poremećaj aktivacije komplementa klasičnim putem, što dovodi do nemogućnosti uklanjanja imunskih kompleksa i nastanka bolesti slične sistemskom eritemskom lupusu	Mutacije gena koji kodiraju C2 ili C4
Čedijak-Higaši sindrom	Poremećaj funkcionisanja lizozoma u neutrofilima, makrofagima i dendritskim ćelijama, i poremećaj u funkcionisanju granula NK ćelija	Mutacije gena koji kodira regulatorni protein u transportu lizozoma
Encefalitis izazvan herpes simpleks virusom 1 (HSV-1)	Poremećena antivirusna odbrana u CNS	Mutacija gena koji kodira TLR3
Rekurentne piogene bakterijske infekcije	Poremećen odgovor urođene imunosti na piogene bakterije	Mutacija gena koji kodira MyD88

Поремећаји у сазревању лимфоцита



Teške kombinovane imunodeficijencije (SCID)

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
SCID čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Izrazito smanjen broj T-ćelija; normalan ili povećan broj B-ćelija; snižene vrednosti serumskih imunoglobulina	Mutacije gena za zajednički γ -lanac citokinskih receptora, defekt u sazrevanju T-ćelija usled nedostatka IL-7 signala
Autozomno-recesivni oblik SCID, usled deficijencije ADA i PNP	Progresivno smanjenje broja T i B-ćelija (naročito T)	Deficijencija ADA ili PNP dovodi do akumulacije toksičnih metabolita u limfocitima
Autozomno-recesivni oblik SCID, usled drugih poremećaja	Smanjenje broja T i B-ćelija; snižene vrednosti serumskih imunoglobulina	Poremećaj u sazrevanju T i B-ćelija; mutacije RAG gena i drugih gena uključenih u VDJ rekombinaciju ili prenos signala preko IL-7R

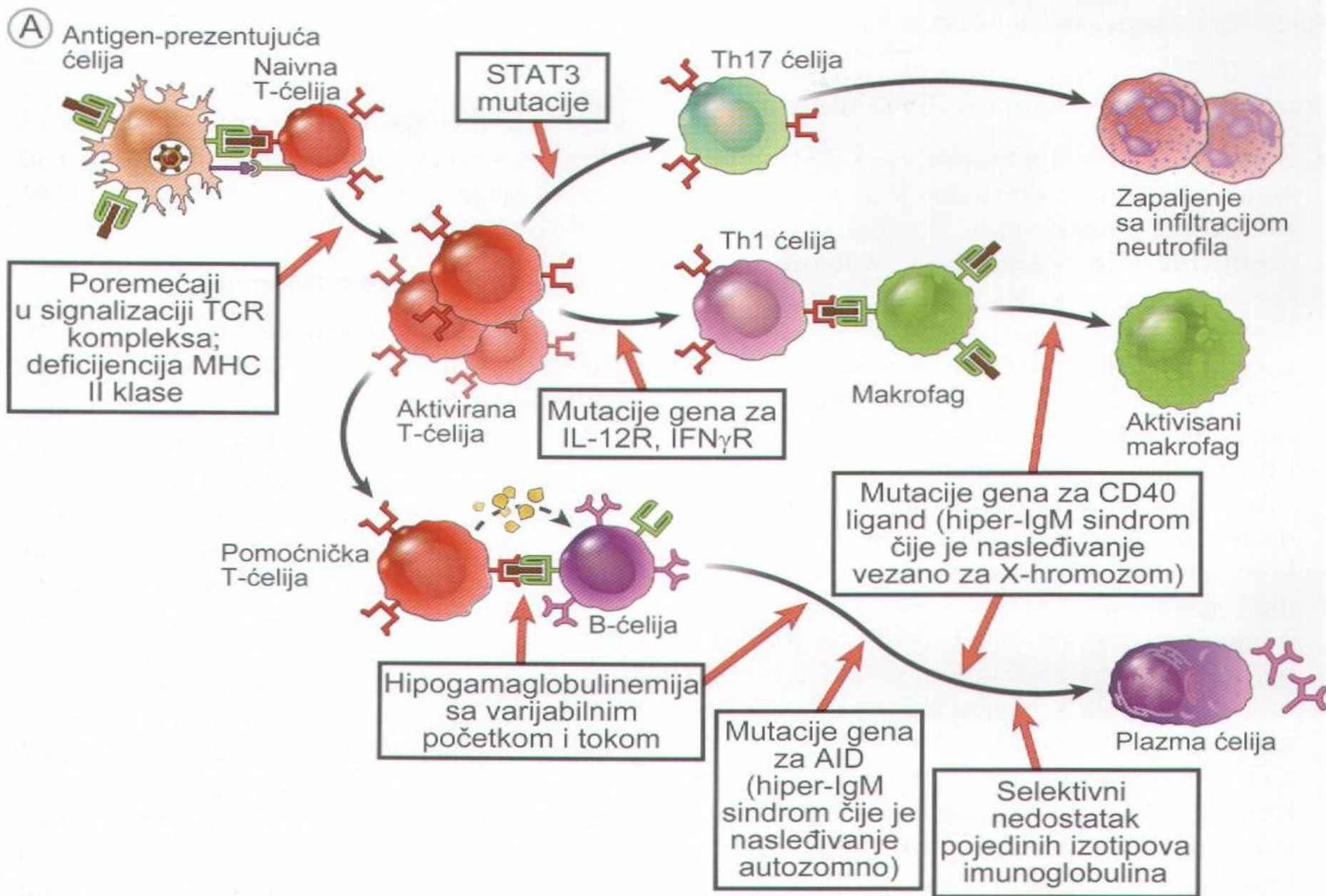
Imunodeficijencije B-ćelija

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
Agamaglobulinemija čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Snižene vrednosti svih izotipova serumskih imunoglobulina; smanjenje broja B-ćelija	Poremećaj u sazrevanju posle pre-B-ćelija, usled mutacije gena za Brutonovu tirozin kinazu (BTK)
Deficijencije teškog lanca imunoglobulina	Nedostaju IgG potklase; ponekad udruženi sa nedostatkom IgA ili IgE	Delecija hromozoma 14q32 koja uključuje lokus za teški lanac imunoglobulina

Imunodeficijencije T-ćelija

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
DiDžordžov sindrom	Smanjen broj T-ćelija; normalan broj B-ćelija; normalne ili snižene vrednosti imunoglobulina u serumu	Poremećaj razvoja 3. i 4. faringealnog špaga, što dovodi do hipoplazije timusa

Поремећаји активације и функције лимфоцита



Поремећаји активације и функције лимфоцита

B Bolest	Funkcionalni poremećaji	Mehanizmi poremećaja
Hiper-IgM sindrom čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Poremećaj u T-zavisnoj aktivaciji B-ćelija i makrofaga	Mutacije gena za CD40 ligand
Imunodeficijencija sa varijabilnim početkom i tokom	Smanjenje ili nedostatak produkcije pojedinih izotipova imunoglobulina; osetljivost na bakterijske infekcije ili bez kliničkih manifestacija	Mutacije gena za receptore faktora rasta B-ćelija i kostimulatora
Deficijentna ekspresija MHC II klase: sindrom golih limfocita	Nedostatak ekspresije MHC II klase i poremećaj aktivacije CD4 ⁺ T-ćelija; defekt celularne imunosti i humoralne imunosti zavisne od T-ćelija	Mutacije gena koji kodiraju transkripcione faktore potrebne za ekspresiju gena MHC II klase
Poremećaji u ekspresiji TCR kompleksa ili TCR signalizaciji	Smanjen broj T-ćelija ili poremećen odnos CD4 ⁺ i CD8 ⁺ subpopulacija; smanjena celularna imunost	Retki slučajevi usled mutacija ili delecija gena koji kodiraju CD3 proteine, ZAP-70
Poremećaji u Th1 diferencijaciji	Smanjena aktivacija makrofaga zavisna od T-ćelija, podložnost infekcijama	Retki slučajevi usled mutacija gena koji kodiraju receptore za IL-12 ili interferon- γ
Poremećaji u Th17 diferencijaciji	Smanjen zapaljenjski odgovor posredovan T-ćelijama, mukokutana kandidijaza, bakterijski kožni apscesi	Retki slučajevi usled mutacija gena koji kodiraju STAT3, IL-17, IL-17R
Limfoproliferativni sindrom čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Nekontrolisana proliferacija B-ćelija koja je indukovana EBV virusom i aktivacija CTL; poremećena funkcija NK ćelija i CTL i poremećen imunski odgovor antitelima	Mutacije u genu koji kodira SAP (adapterski protein uključen u prenos signala u limfocitima)

Имунодефицијенција може бити једна од компоненти неких системских болести које захватају већи број система органа

Wiskott-Aldrich синдром:

- екцем
- смањен број тромбоцита
- имунодефицијенција

Атаксија-телангиектазија:

- поремећаји хода (атаксија)
- малформације крвних судова (телангиектазија)
- имунодефицијенција

Терапија конгениталних имунодефицијенција

- Трансплантација матичних ћелија хематопоезе (SCID)
- Интравенска инјекција пулованих имуноглобулина-IVIG (селективни поремећаји В лимфоцита)
- Генска терапија

СЕПСА И СЕПТИЧКИ ШОК

Сепса

Сепса је општи клинички појам који описује знаке и симптоме генерализованог и често неконтролисаног инфламацијског одговора

Дисеминована инфекција

Упркос великом напретку антибиотске терапије, сепса је још увек један од десет водећих узрока смртности код тешко оболелих пацијената

Етиологија

- Грам- бактерије (60%)
 - Грам+ коке (20%)
 - Гљивице (2-5%)
 - Микобактерије
 - Вируси
 - Протозое
-
- Продор микроорганизама у крвоток није одлучујући за настанак сепсе. Системско ширење продуката микроорганизама такође изазива сепсу.

Грам- бактерије



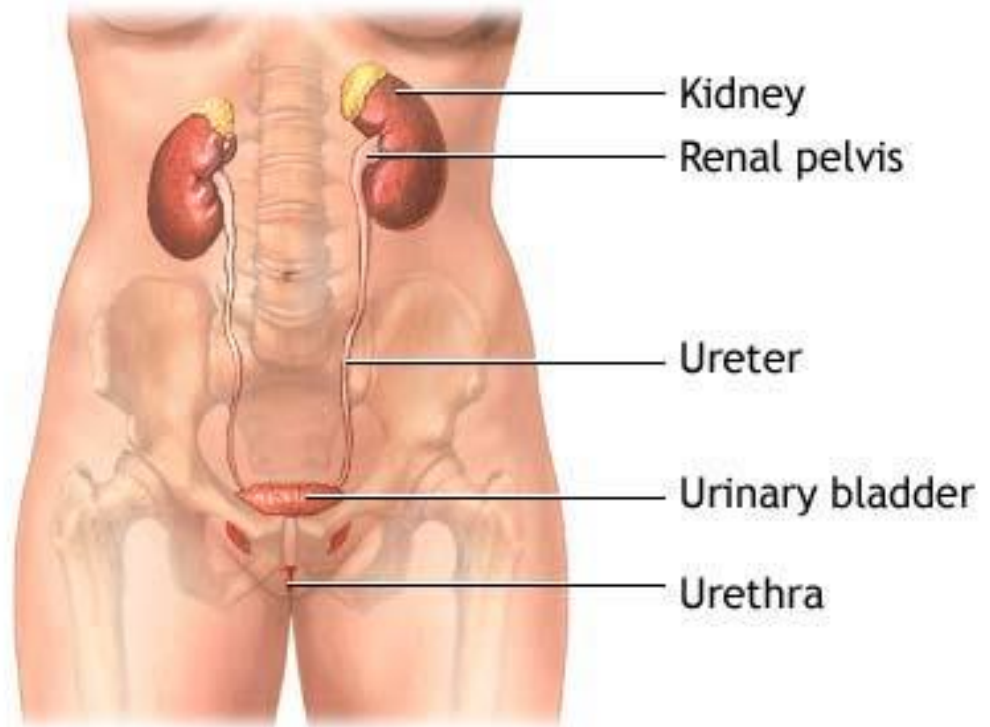
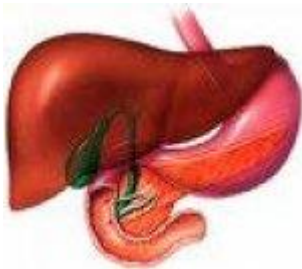
Етиологија

- Фактори ризика за Грам- бактеријемiju:
 - Дијабетес мелитус
 - Лимфопролиферативне болести
 - Цироза јетре
 - Опекотине
 - Инвазивни захвати
 - Вештачки залисци...
 - Лекови који изазивају неутропенију

- Фактори ризика за Грам+ бактеријемiju:
 - Венски катетери
 - Опекотине
 - Интравенска наркоманија
 - Вештачки залисци...

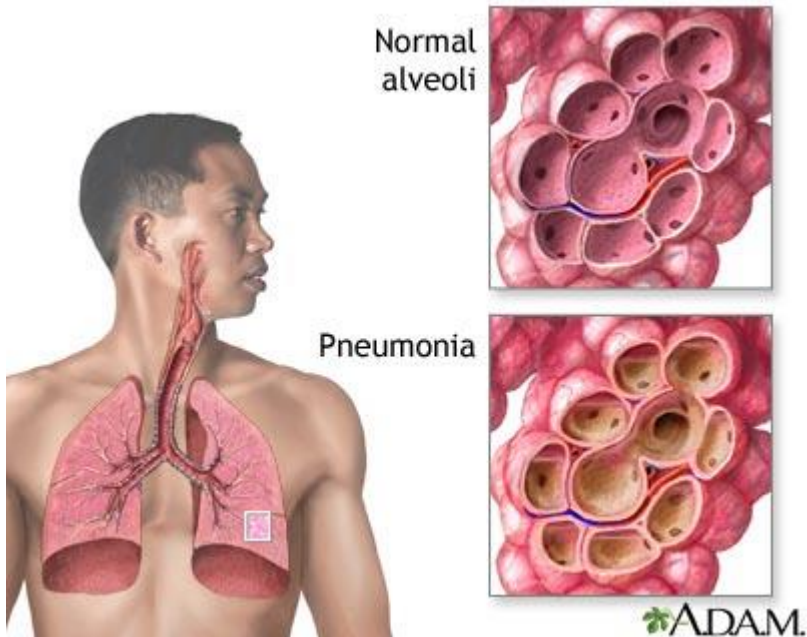
Патогенеза

- Локална инфекција у **урогениталном тракту, жучним путевима**, плућима, кожи или дигестивном систему може се проширити у крвоток.



Патогенеза

- Локална инфекција у уrogenиталном тракту, жучним путевима, **плућима**, **кожи** или дигестивном систему може се проширити у крвоток.



Патогенеза

- Микроорганизми могу бити унешени директно у крвоток.
- У малом броју случајева нема видљивих места примарне инфекције.



- Продор микроорганизама у крвоток није одлучујући за настанак сепсе. Системско ширење продуката микроорганизама такође изазива сепсу.

Патогенеза

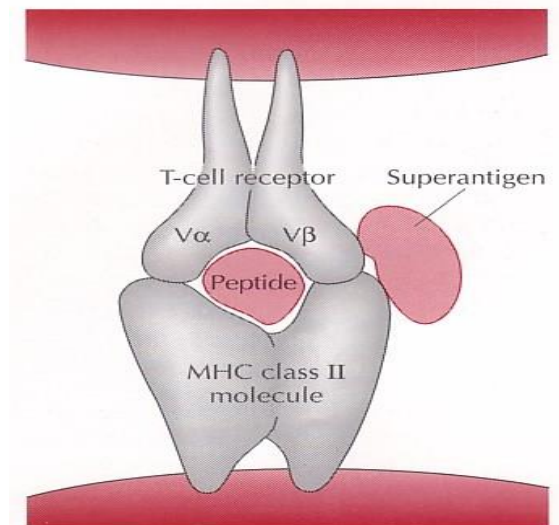
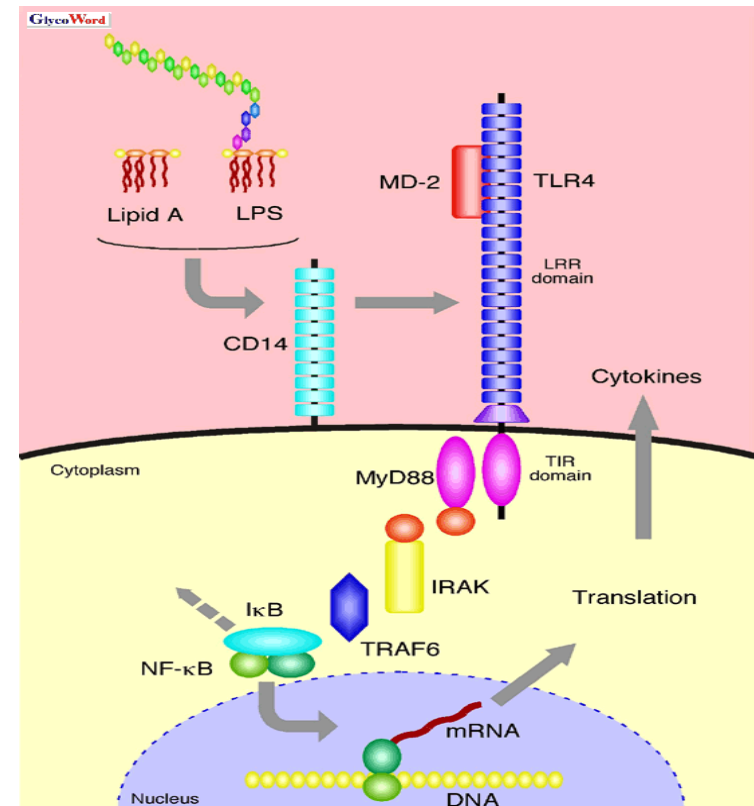
- Иmunски систем домаћина препознаје одређене молекуле микроорганизама као стране.
- Липополисахарид (**LPS**) продукт је Грам- бактерија и веома моћан стимулатор имунског одговора.
- Пептидогликан и липотеихоинска киселина Грам+ бактерија, одређени полисахариди и егзотоксини изазивају сличан ефекат као и LPS. Иmunски одговор на ове молекуле је слабије проучен.

Патогенеза

- LPS је снажан активатор макрофага. Везује се за рецепторе CD14 и TLR4 на макрофагима и дендритским ћелијама.
- Системске промене код пацијената са дисеминованом бактеријском инфекцијом представљају реакцију на цитокине чију продукцију покреће и стимулише LPS.

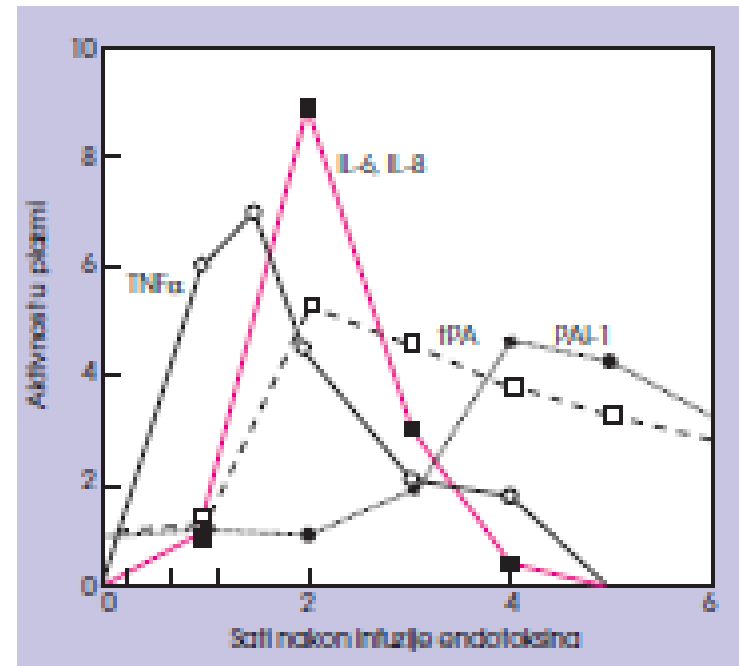
Стимулација продукције медијатора инфламације

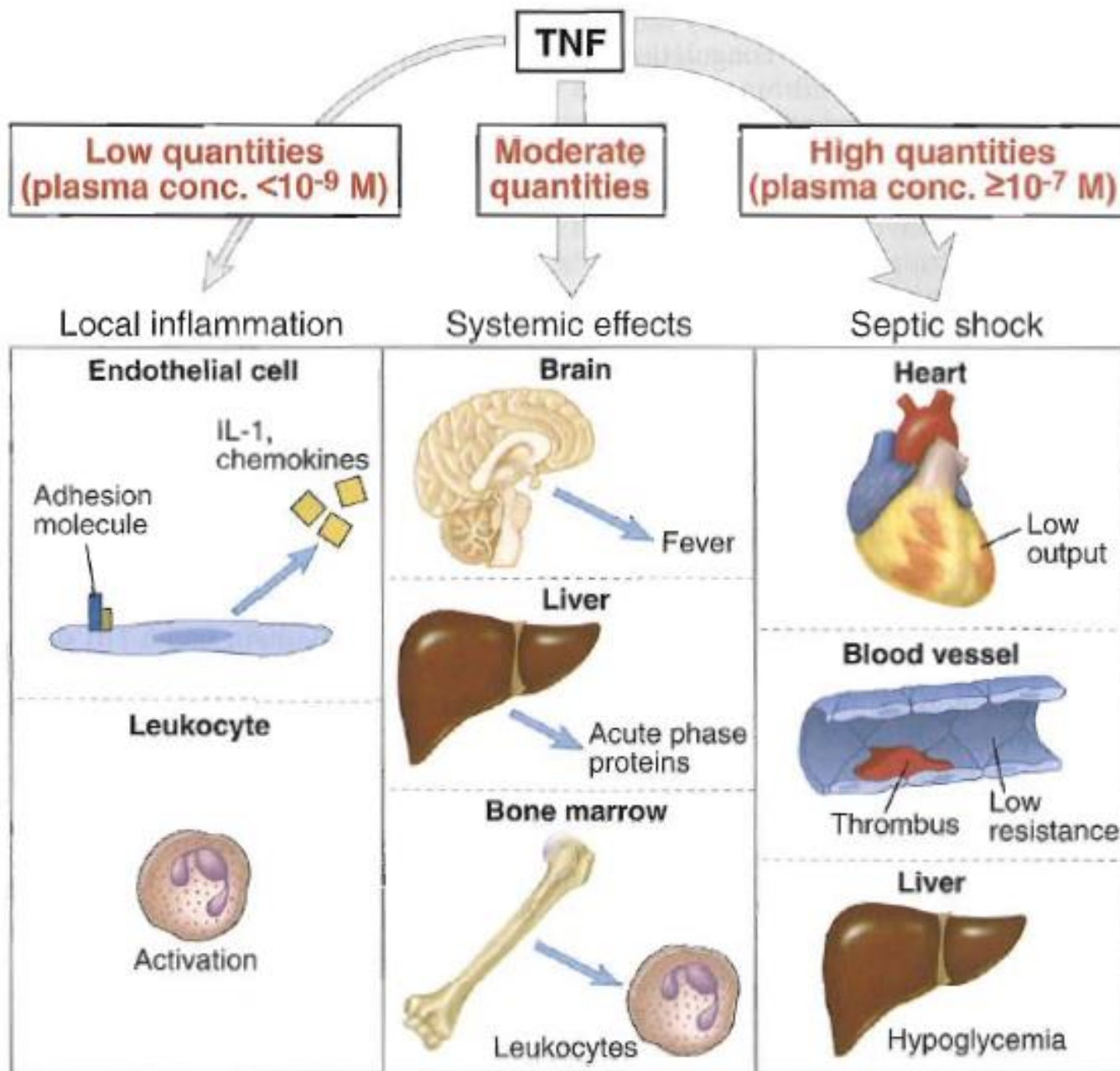
- Липополисахарид или липид А *Gram*- бактерија су међу најпотентнијим стимулаторима продукције цитокина
- Други важан извор цитокина су Т лимфоцити активирани неспецифичним везивањем суперантигена (нпр. токсични шок синдром токсин-1)



ЦИТОКИНИ

- TNF- α се сматра кључним цитокином у сепси. Концентрација TNF- α у серуму корелира са тежином болести. Интравенска инфузија TNF- α изазива већину симптома сепсе а веће дозе шок и смртни исход (код животиња). Моноклонска антитела на TNF- α могу неутрализовати септички одговор.
- IL-1
- IL-6
- IFN- γ





Интерлеукин-1 (IL-1)

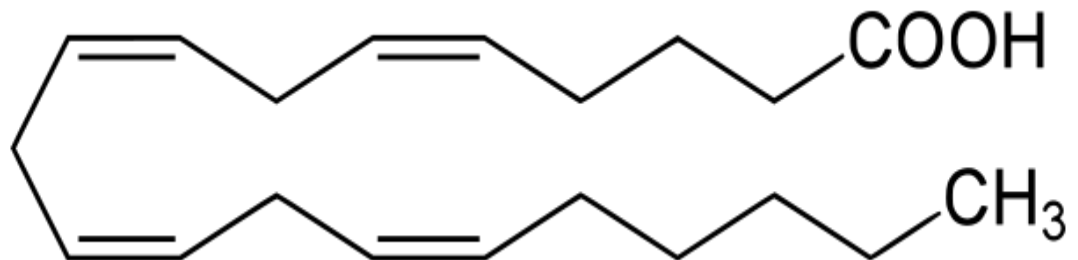
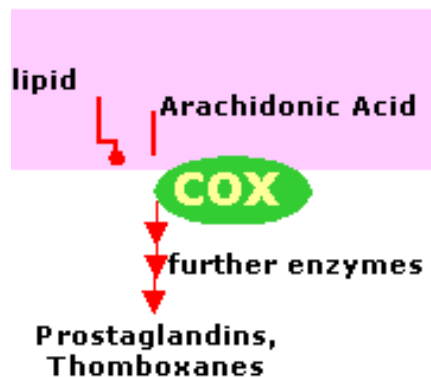
- Главна функција IL-1, слично као и TNF
- Главни ћелијски извор IL-1 су активирани мононуклеарни фагоцити. Продукција је индукована бактеријским LPS-ом и цитокинима, као на пример TNF.
- Биолошки ефекти IL-1 су слични као и TNF-а
- Када је IL-1 секретован у ниским концентрацијама, он функционише као медијатор у локалној инфламацији. Делује на ендотелне ћелије и увећава експресију површинских молекула који изазивају адхезију леукоцита, као на пример лиганде за интегрине.
- Када се секретује у већим количинама, он улази у крвни ток и испољава ендокрине ефекте. Узрокује високу температуру, индукује синтезу плазма протеина у јетри.
- Антагонист рецептора за IL-1 (IL-1ra)

Интерлеукин-6 (IL-6)

- IL-6 синтетишу мононуклеарни фагоцити, васкуларне ендотелне ћелије, фибробласти, и друге ћелије у одговору на друге цитокине, посебно IL-1 и TNF.
- Такође га продукују неки активирани Т лимфоцити.
- IL-6 има неколико различитих функција.
- У урођеној имуности стимулише синтезу протеина акутне фазе из хепатоцита и тако доприноси системском ефекту инфламације.
- Затим стимулише продукцију неутрофила из прекурсора пореклом из костне сржи, обично делујући заједно са факторима који стимулишу колоније ћелија.

Продукти метаболизма арахидонске киселине

- Арахидонска киселина која се ослобађа из ћелијске мембране помоћу фосфолипазе А (ензим циклооксигеназа) прелази у простагландине и тромбоксане.
- Простагландин Е и простациклин узрокују периферну вазодилатацију, а тромбоксан вазоконстрикцију.
- Леукотријени су производи липооксигеназног пута метаболизма арахидонске киселине и моћни су медијатори исхемије и шока. Леукотријен В метаболит је неутрофила и учествује у оштећењу крвних судова и тромбози.



Оштећење ткива у сепси

Два централна догађаја у патогенези сепсе су:

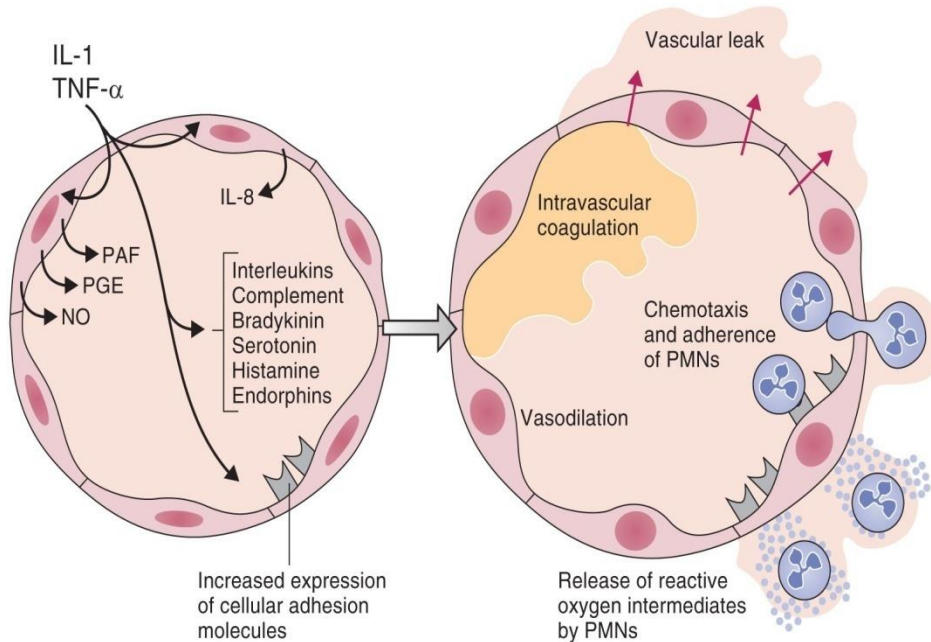
- **хипотензија** → дисфункција, некроза и инсуфицијенција виталних органа (мозак, плућа, бубрези, јетра и гастроинтестинални тракт)
- **акумулација токсичних метаболита** (лактичка ацидоза)

Клиничке манифестације сепсе

Кардиоваскуларни систем:

- рана дилатација крвних судова (смањен васкуларни отпор) и екстравазација течности у екстрацелуларни простор, пад крвног притиска и тахикардија

- У раној фази сепсе крвни притисак пада, док срчани ударни волумен расте. Због вазодилатације кожа је црвена и топла, па се ова фаза назива **ТОПЛИ ШОК**



- У каснијим фазама, срчани ударни волумен се смањује, а периферну вазодилатацију замењује вазоконстрикција у циљу прерасподеле крви у виталне органе. Кожа постаје бледа и хладна, шаке и стопала су ливидне боје и пацијент улази у фазу тзв. **хладног шока**

Клиничке манифестације сепсе

- **Мозак:** конфузија, делиријум, ступор и кома
- **Плућа:** екстравазација течности у интерстицијум и алвеоларни простор, плућа постају влажна и нерастегљива, што отежава размену гасова. Ово стање се назива **акутни респираторни дистрес синдром (ARDS)**, а пацијентима је неопходна асистирана вентилација
- **Бубрези:** акутна тубуларна некроза и бубрежна инсуфицијенција
- **Јетра:** некроза јетре, жутица и поремећај функције јетре што утиче на метаболисање лекова, синтезу албумина и фактора коагулације. Као последица недостатка албумина течност излази из васкуларног корита у ткива, настају едеми, а крвни притисак и даље пада

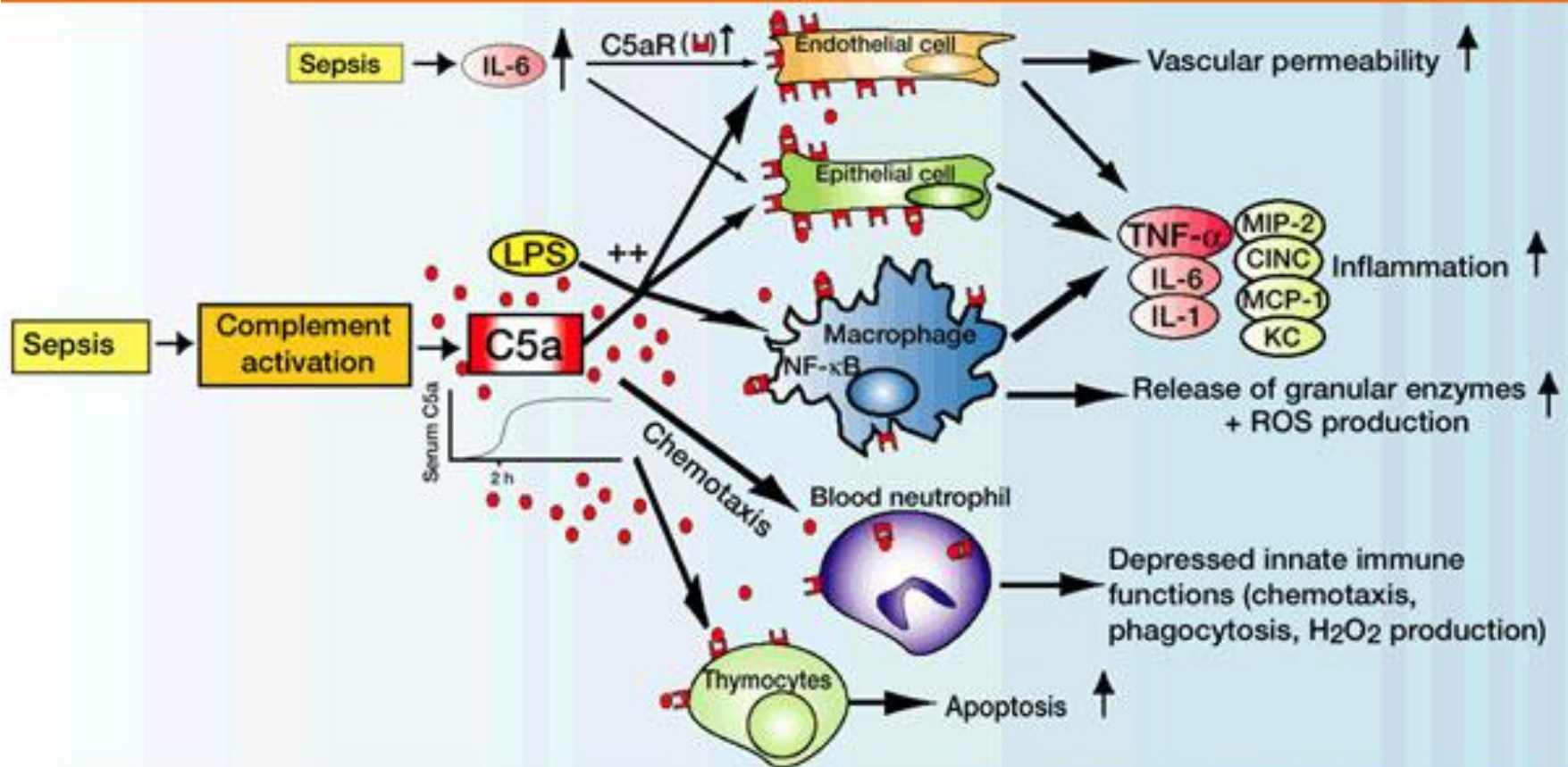
Клиничке манифестације сепсе

- **Гастроинтестинални тракт:** исхемија, некроза и крварење
- **Коагулациони систем:** оштећење ендотела је праћено екстензивном микроваскуларном тромбозом (**дисеминована интраваскуларна коагулација, ДИК**). У току ДИК-а се троше тромбоцити и фактори коагулације што повећава тенденцију ка настанку крварења. У исто време могу бити присутни и тромбоза и крварење. Активација фибринолитичког система се супротставља тромбози што додатно доприноси погоршању коагулопатије
- **Ендокрини и метаболички ефекти:** сепса је катаболичко стање праћено масивном протеолизом, липолизом и гликогенолизом. Стрес хормони (кортизол, катехоламини, глукагон) се налазе у високим концентрацијама у циркулацији. Као последица отежаног допремања и преузимања кисеоника у ткивима, у ћелијама се одвија гликолиза до пирувата и млечне киселине, која се акумулира у ткивима - лактичка ацидоза



Благои облик сепсе

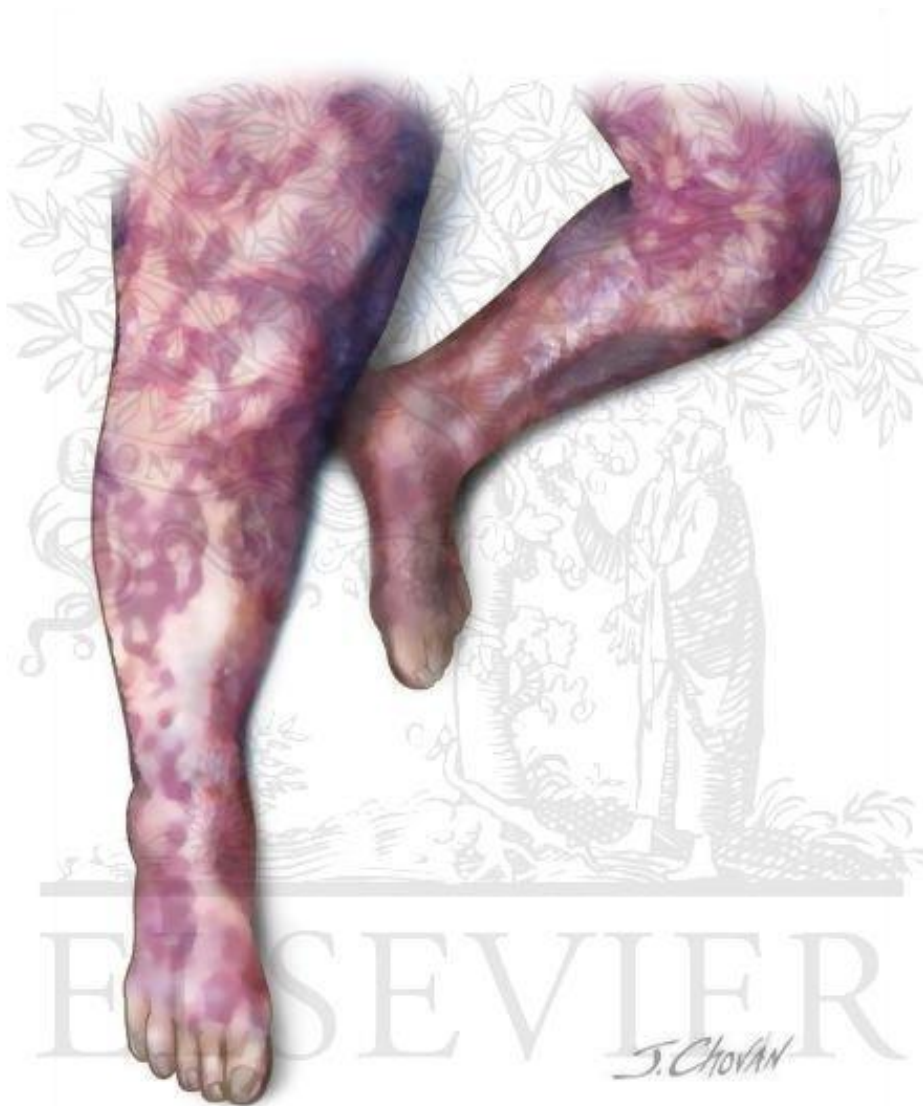
- *Неутрофилија.* Одговор костне сржи на циркулишуће цитокине, првенствено на G-CSF. Повећана продукција и ослобађање неутрофила који замењују оне потрошене у запаљенској реакцији.
- *Повишена температура.* LPS (егзогени пироген) стимулише леукоците да продукују цитокине IL-1 и TNF- α (ендогени пирогени) који појачавају ензимску активност циклооксигеназе-2 и повећавају синтезу простагландина из арахидонске киселине у васкуларним и периваскуларним ћелијама хипоталамуса што подиже температуру.
- *Протеини акутне фазе.* Плазма протеини синтетисани превасходно у јетри. У одговору на LPS расте њихова концентрација у плазми.
 - С- реактивни протеин
 - Фибриноген
 - Серумски амилоид А
- Синтеза ових молекула регулисана је преко IL-6, IL-1 и TNF- α
- Фибриноген- седиментација еритроцита



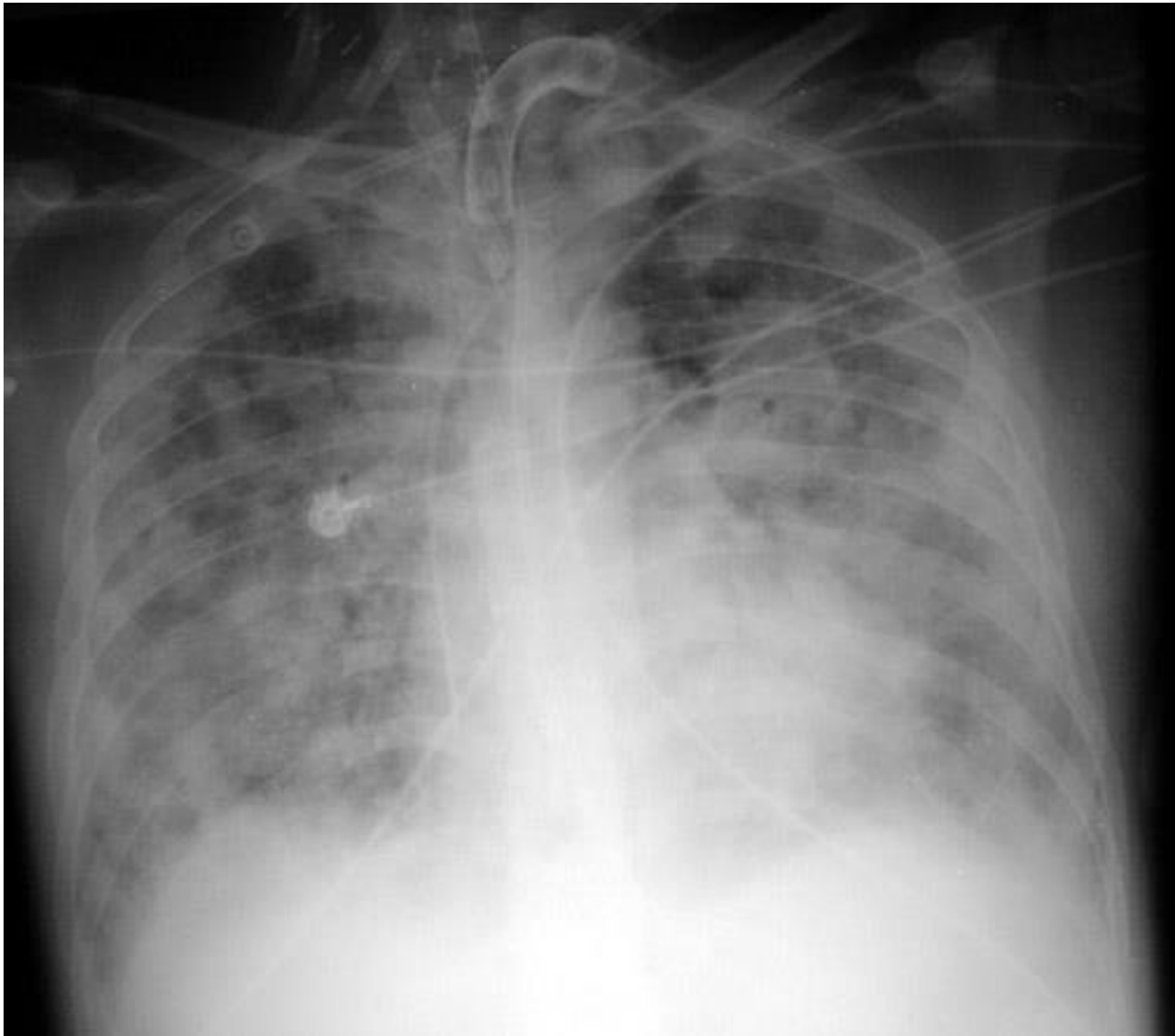
Тежи облик сепсе

- *Дисеминована интраваскуларна коагулација.* Повећана експресија про-коагулантних протеина (ткивни фактор) и смањена анти-коагулантна активност ендотелних ћелија (последица $\text{TNF-}\alpha$). У многим органима се развија запаљење и интраваскуларна тромбоза.
- *Оштећење ткива.* Активација неутрофила пре изласка из васкуларног корита оштећује ендотелне ћелије и смањује проток крви. Плућа и јетра су посебно осетљиви. Неутрофилно оштећење ендотела плућа омогућава излазак течности из крвних судова у ваздушни простор плућа- ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome). Оштећење јетре води смањеној глуконеогенези и паду гликемије.

Дисеминована интраваскуларна коагулација



ARDS



Септични шок

- Тешке дисеминоване инфекције понекад доводе до потенцијално смртог клиничког синдрома названог септични шок.
- *Повећана продукција азотних оксида.* Цитокини покрећу повећану продукцију у кардиомиоцитима и ендотелним ћелијама. Пад перфузионог притиска и хемодинамски шок.
- *Дисеминована интраваскуларна коагулација.*
- *Хипогликемија.*
- *Кардиоваскуларни колапс.*

Приказ болесника са сепсом

Приказ болесника са сепсом

- И.И., новинар стар 35 година био је здрав читавог живота. Неколико дана након једног хируршког захвата у усној дупљи приметио је учестао умор, поспаност, болове у мишићима и губитак апетита. Није се обратио лекару. Наредног дана добио је високу температуру, убрзано дисање и поремећај свести.
- На сепсу се лако посумља код пацијента са **локалном инфекцијом** који нагло добије **температуру**.
- **Хипервентилација** је често користан ослонац за дијагнозу иако је њен узрок недовољно јасан.
- **Дезорјентисаност** и други знаци енцефалопатије могу такође бити рани знаци сепсе.

Приказ болесника са сепсом

- И.И. се тада јавља лекару. При прегледу, лекар је потврдио високу температуру, убрзано дисање и поремећај свести али је открио и убрзан рад срца као и пад крвног притиска. Такође је приметио и кожне лезије.
- Хипотензија и дисеминована интраваскуларна коагулација стварају **исхемичну некрозу периферних ткива**. Бактеријски токсини се могу ширити хематогено и изазвати **дифузне кожне промене**. Кожне лезије могу понекад упутити на специфичног изазивача.

Приказ болесника са сепсом

- Лекар пита пацијента да ли је имао мучнине, повраћање или друге гастроинтестиналне тегобе.
- **Гастроинтестиналне манифестације** (мучнина, повраћање, дијареја, илеус, улкус, холестатска жутица) могу претходити другим знацима сепсе. У већини случајева у питању је хепатоцелуларни поремећај. Продужена или тешка хипотензија може узроковати акутно оштећење јетре.

Приказ болесника са сепсом

- Лабораторијски налази: тромбоцитопенија, повећани лактати, хипогликемија, повећани С- реактивни протеин, фибриноген, компоненте комплемента, убрзана седиментација.
- **Лактати** у серуму су повишени превасходно због непотпуног уклањања у јетри. Оштећена глуконеогенеза води у **хипогликемију**. Цитокини IL-6, IL-1 и TNF- α индукују синтезу протеина акутне фазе у јетри: **С- реактивни протеин, фибриноген, компоненте комплемента**. Тромбоцитопенија упућује на DIK.

Приказ болесника са сепсом

- Узета је крв за изолацију микроорганизама и постављање коначне дијагнозе. Откривен је Грам- узročник инфекције која се дисеминовала у крвоток.
- Сепса може брзо да усмрти оболелог. Успешно лечење захтева брзо лечење локалне инфекције, осигуравање хемодинамике кардиоваскуларног система и лечење осталих симптома сепсе.

Терапија сепсе

- *Антибиотска терапија.* Треба је започети одмах по узимању крви и одговарајућих локалних узорака за анализу. Избор почетне терапије заснива се на знању о вероватним патогенима на месту инфекције. Треба узети у обзир и симптоме које изазивају различити микроорганизми.
- Док се чекају резултати културе, емпиријско антимикробно лечење требало би да покрије Грам+ и Грам- узрочнике.
- Максималне препоручене дозе антибиотика треба дати интравенски имајући у виду могућу оштећену бубрежну функцију.

Антимикробна терапија

- Цефотаксим или цефтазидим заједно са гентамицином прикладан је почетни емпиријски режим.
Ванкомицин је потребно додати ако пацијент има трајни венски катетер или је интравенски наркоман.
Клиндамицин или метронидазол треба додати ако се сумња на извор инфекције у усној или трбушној дупљи.
- Одстрањивање и дренажа жаришта које је извор сепсе од битног је значаја.

Хемодинамска подршка

- Одржавање интегритета кардиоваскуларног система омогућава снабдевеност ткива кисеоником и супстратима.
- Због пада волумена крви почетно лечење треба да садржи интравенску примену течности, обично 1-2 литра раствора кроз 1-2 сата.
- Сталном инфузујим треба одржавати диурезу (употреба диуретика).
- Код трећине болесника хипотензија одговара на надокнаду течности. Одржавати притисак изнад 90/60mmHg.
- Најчешће употребљаван лек за подизање притиска је допамин.

Антиендотоксинска терапија

- Токсични део ендотоксина назван је липид А.
- Произведено је антитело специфично за липид А.
- Испитивања са поликлонским антисерумима против липида А изгледала су обећавајућа, али у плацебо-контролисаним студијама два моноклонска антитела на липид А нису спречила смрт болесника са Грам- бактеријском сепсом.
- Испитују се још протеини неутрофила који неутралишу ендотоксин, као и нетоксични аналози липида А који инхибирају имунски одговор на ендотоксин.

Антимедијаторска терапија

- Циљ је контрола имунског одговора без обзира на узрочника.
- Највише пажње је посвећено кортикостероидима.
- Два широко заснована рандомизирана клиничка испитивања септичних болесника који су лечени високим дозама метилпреднизолона указују да овакво лечење не превенира смрт нити зауставља шок. Зато се тренутно не препоручује лечење сепсе високим дозама кортикостероида.

Антицитокинска терапија

- Циљ је контрола имунског одговора без обзира на узрочника.
- Моноклонска антитела на $\text{TNF-}\alpha$ могу поништити септички одговор и спречити умирање испитиване животиње након излагања ендотоксину.
- Рекомбиновани антагониста IL-1 рецептора и моноклонска антитела на IL-1 могу заштитити животиње од ендотоксичне смрти.
- Моноклонска антитела на IL-6 такође могу бити заштитна.
- Како $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 и IL-6 играју и корисну улогу у одговору домаћина на инвазију микроорганизама, антицитокинска терапија би могла имати и корисних и штетних ефеката на болесника са сепсом.