

SEPSE, SEPTICKÝ ŠOK A SYNDROM MULTIORGÁNOVÉ DYSFUNKCE: VYBRANÉ CELULÁRNÍ IMUNITNÍ MECHANIZMY A METODOLOGICKÉ ASPEKTY

MUDr. Thomas Karvunidis

ABSTRAKT

Sepse a septický šok se syndromem multiorgánové dysfunkce jsou častým život ohrožujícím stavem a hrozbou současné medicíny. Jejich patofyziologie a z ní plynoucí možnosti cílené léčby a prevence zůstává i přes dlouholeté snahy stále nejasná. Svoji roli v tomto komplexním procesu sehrává množství mediátorů a elementů (např. leukocyty, trombocyty, endotel, mikrocirkulace aj.). Cílem této dizertační práce je pokusit se blíže popsat vybrané celulární imunitní mechanizmy v patofyziologii sepse, septického šoku a syndromu multiorgánové dysfunkce pomocí řady analytických metod, zahrnujících mimo jiné postupy zobrazení mikrocirkulace, průtokové cytometrie a proteomické analýzy.

Za použití intravitální videomikroskopie bylo v první originální práci studováno postavení a role neutrofilů v procesu poškození mikrocirkulace u septických nemocných jako jednoho z centrálních patofyziologických mechanismů systémové infekce. Tato studie historicky poprvé dokumentuje charakter změn mikrocirkulace v septickém šoku u nemocných s postchemoterapeutickou cytopenií. Postižení mikrocirkulace bylo identické u septických nemocných s neutropenií (resp. cytopenií) i bez ní. Z uvedeného lze usuzovat, že neutrofilové nejsou těmi determinujícími celulárními elementy v tomto patofyziologickém procesu. Dosud nepublikovaným a překvapujícím zjištěním bylo zaznamenané postižení mikrocirkulace jedinců s neutropenií bez známek sepse. Tato alterace mikrovaskulatury dosahovala stejné tíže jako u nemocných s těžkou sepsí či septickým šokem.

Cílem další originální studie, tvořící tuto dizertační práci, byl popis stavu a dynamiky změn trombocytů v septickém šoku. Multifaktoriální analýza destiček prokázala jejich významnou aktivaci se současnou poruchou agregace a poruchu sekrece již v iniciální fázi septického šoku. Zjištěná alterace obsahu α -granul destiček může vypovídat o změnách indukovaných již na úrovni megakaryocytů v kostní dřeni a současně nevyklučuje extranukleární cesty syntézy nových funkčních proteinů s následnými změnami fenotypu trombocytů v sepsi.

Dále tato dizertační práce komentuje klinicky relevantní experimentální studii na velkých savcích (selatech) zaměřenou na identifikaci proteinů krevní plazmy v časně fázi septického šoku. Literárně poprvé zde bylo pomocí srovnávací proteomické analýzy identifikováno množství unikátních plazmatických proteinů a popsána dynamika změn jejich koncentrací v tomto patofyziologickém stavu.

Poslední z komentovaných studií popisuje použití proteomické analýzy v identifikaci spektra proteinů selektivně navázaných na obě adsorpční jednotky extrakorporálního systému náhrady funkce jater (Prometheus™) při jeho užití v léčbě nemocného s akutní dekompenzací chronického onemocnění jater.

Aktuální stav problematiky imunitní odpovědi v sepsi, jejích mechanismů a komponent, úlohy trombocytů a postavení proteomických analytických metod v jejich studiu prezentují tři původní přehledové články, které jsou součástí této dizertační práce.

Klíčová slova

Sepse – orgánová dysfunkce - patofyziologie – neutrofilů – trombocyty – mikrocirkulace - proteomika