

nou dráhu naplnil v tuzemsku, již v roce 1967 na zadání vedení tehdejšího OÚNZ připravil koncepci anesteziologicko-resuscitačního pracoviště, zajišťujícího kromě operativy i péči o kriticky nemocné a fungování záchranné služby. Ujal se vedení tohoto pracoviště přesto, že v té době již zvítězil ve výběrovém řízení na primáře chirurgie v Rakovníku. Nová výzva jej ale oslovila silněji. Osudy všech jmenovaných jsou fascinující příběhy. Věřili ve svoji vizi o směřování oboru a napomohli jeho rozvoji – dva z nich dokonce v zahraničí. Je obdivuhodné, jak rychle v nelehkých podmínkách exilu dosáhli akademických poct i respektu svých vrstevníků. Na žádného ze jmenovaných bychom neměli zapomínat, stále zůstávají inspirujícím příkladem.

QUO VADIS SEPSE?

Dvě práce v tomto čísle AIM se věnují problematice sepsy. Jedna s ryze praktickým zaměřením – popisem a prvními výsledky projektu EPOSS & SEPSIS-Q (Data-based Evaluation and Prediction of Outcome in Severe Sepsis), který si klade za cíl epidemiologické a klinické sledování prevalence a incidence těžké sepsy v ČR, a možnost seznámení se všech lékařů-intenzivistů s managementem těžké sepsy [1]. Do projektu se zapojily vybrané jednotky intenzivní péče fakultních a krajských nemocnic. Tuto iniciativu je nutné vysoce ocenit a jen přivítat. Sepse je medicínským, stejně jako socioekonomickým problémem medicíny napříč kontinenty a v posledních desetiletích je jí věnována jak výzkumně, tak klinicky významná pozornost. Přes obecně proklamované zásady „Evidence Based Medicine“, jejichž výsledkem v managementu sepsy jsou tzv. „sepsis bundles“, se opakovaně prokázalo (mám na mysli publikované zahraniční zkušenosti), že každodenní klinická praxe se posléze od doporučených postupů liší. O praktickém významu takového projektu není pochyb. Díky tomuto projektu máme šanci získat během několika málo let neocenitelné množství informací. Unikátní novinkou je „follow-up“ uvedená studie, který je ojedinělý. Také v případě nově prováděných klinických studií zde bude informační platforma s poskytnutím velkého množství demografických a epidemiologických dat, která jsou nezbytná při konečném hodnocení. Můžeme doufat a budeme věřit, že tato iniciativa splní svůj cíl – získat validní data o sepsi v České republice a zlepšit její management. Je nutné zmínit metodologicko-technickou platformu projektů EPOSS &

Literatura

1. Lemon, V. Dechová nedostatečnost. Novinky v medicíně, sv. 3. Avicenum : Praha 1973, 89 s.
2. Kalenda, Z. Větrání plic během operace. Albertova sbírka – sv. 61. Státní zdravotnické nakladatelství, Praha 1968, 126 s.

Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
přednosta KARIM 2. LF UK ve FN Motol
předseda výboru ČSARIM

SEPSIS-Q, která byla vyvinuta v Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně. Její komplexnost je unikátní se schopností deskriptivní statistiky a umožnění současné edukace lékařů-intenzivistů na aktuálních případech z klinické praxe.

IMUNOPATOGENEZE SEPSE, DYSREGULACE IMUNITY

Práce autorů Karvunidis et al. [2] se věnuje popisu buněčných subpopulací, které se uplatňují v rámci imunitní odpovědi organismu v sepsi a přítomným poruchám imunitních funkcí. Stručně jsou zmíněny některé diagnostické metody uplatňující se v diagnostice sepsy. Diskuse je vedena o některých pracích posledních let v oblasti genomiky a transkriptomiky s implementací těchto výsledků do patogeneze sepsy. Autoři v závěru konstatují, že naše znalosti patofyziologie sepsy jsou nedostatečné. S tím nelze než souhlasit. Je nepochybné, že poruchy imunitních funkcí v průběhu sepsy jsou jedním z nejdůležitějších patogenetických mechanismů. Jejich objevování se uplatnilo při navrhování imunomodulační terapie sepsy v posledních desetiletích. Nicméně zatím veškeré klinické studie skončily neúspěchem. Kde je tedy problém?

a) Implementace poznatků z experimentu do klinické praxe. Naprostá většina experimentálních studií s použitím imunomodulační terapie používá myši model. Recentní studie publikovaná v tomto roce ukazuje, že srovnání imunitního systému myši a člověka je minimálně problema-

ENTERÁLNÍ VÝŽIVA



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

EasyBag
Enterální výživa s obsahem 1000 kcal a 20 g bílkovin na 100 ml. Obsahuje všechny esenciální aminokyseliny a vitamíny. Je vhodná pro pacienty s poruchami trávení a absorpce.

Intestamin
Enterální výživa s obsahem 1000 kcal a 20 g bílkovin na 100 ml. Obsahuje vysokou koncentraci bílkovin a vitamínů. Je vhodná pro pacienty s poruchami trávení a absorpce.

Reconvan
Enterální výživa s obsahem 1000 kcal a 20 g bílkovin na 100 ml. Obsahuje vysokou koncentraci bílkovin a vitamínů. Je vhodná pro pacienty s poruchami trávení a absorpce.

Fresubin HP energy
Enterální výživa s obsahem 1000 kcal a 20 g bílkovin na 100 ml. Obsahuje vysokou koncentraci bílkovin a vitamínů. Je vhodná pro pacienty s poruchami trávení a absorpce.

**Kompletní výživa
tenkého a tlustého střeva
při přechodu z PN na EN**

**Pacienti se zvýšeným
rizikem infekce**

**Katabolické stavy
při současné restrikci
tekutin**



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

Fresenius Kabi, s. r. o.
Budova Filadelfie, Želetavská 1525/1
140 00 Praha 4
Česká republika
Tel.: +420 225 270 111
Fax: +420 225 270 562
E-mail: czech-info@fresenius-kabi.com

www.fresenius-kabi.cz

tické [3]. Nalezení nového modelu sepse se zdá být nutností. Východiskem by mohlo být využití humanizovaného myšího modelu sepse [4].

- b) Nedostatečná znalost imunopatogeneze sepse. V práci Karvunidis et al. je citován jeden ze závěrů studie Xiao et al. [5]: „...zpochybnění konceptu modelu sepse s dvoufázovým průběhem – počáteční hyperzánětlivou a následovnou kompenzační – protizánětlivou fází“. Toto zpochybnění není nutné, protože dogma dvoufázového průběhu sepse není většinou autorů obhajováno již delší dobu. Nicméně dominance funkční imunosuprese v pozdních fázích sepse je jednoznačně doložena [6, 7]. Individuálnost imunitní odpovědi u pacienta společně s funkční imunosupresí je hlavní charakteristikou u pacientů se sepsí. Jedinečnou ukázkou této funkční imunosuprese předložil opakovaně Hotchkiss et al. a v méně pregnantní podobě ji známe z klinické praxe [8, 9, 10].

GENOMIKA A TRANSKRIPTOMIKA SEPSE

Studii Xiao et al. je nutné posuzovat velmi opatrně vzhledem k vyvozovaným závěrům. Srovnání modelu těžké sepse v klinické praxi s podáním endotoxinu zdravým dobrovolníkům skrývá řadu úskalí, která podle mého názoru nedovolují takto jednoznačnou interpretaci výsledků. Model s podáním endotoxinu zdravým dobrovolníkům nelze interpretovat jako adekvátní sepsi. Tvzení, že genová exprese při SIRS neinfekčního původu je totožná s expresí při sepsi, neodpovídá výsledkům jiných studií [11, 12, 13]. Kromě toho, Pearsonův korelační koeficient genové exprese u pacientů s traumatem a pacienty popálenými byl 0,95, ale u pacientů s traumatem a pacientů s podaným endotoxinem 0,64. Ke genomickým studiím si dovoluji ještě jednu poznámku. Sepse není „jen“ hostitel. Sepse je interakce dvou subjektů – makro- a mikroorganismu, a proto bychom se měli zabývat vztahem těchto dvou subjektů. Při sepsi dochází k interakci dvou genomů – hostitele a útočníka. Termín „genome wars in sepsis“ je výrazem interakce zohledňující oba subjekty [14]. Další závažnou skutečností u studií tohoto typu jsou úskalí použité technologie a metodologie. Genomické respektive transkriptomické studie zatím nedovolují dělat razantní závěry ve vztahu k množství a funkčnosti produkovaných proteinů. V obecné rovině je tato interpretace možná, ale pokud se začneme zabývat detailněji touto problematikou, závěry již vůbec nejsou tak jednoznačné. Velké množství mRNA neznamena nutně zvýšenou produkci proteinu – týká se to např. regulačních proteinů. Jednotlivé technologie poskytují rozdílné výsledky nejen v kvantitě, ale také v kvalitě proteinů, respektive

jejich funkčnosti. Obrovská heterogenita je již dobře známa z hematologické, a to je podle mého názoru ještě relativně homogenní skupina ve srovnání s pacienty se sepsí. Navíc pouhé zjištění množství produkovaného proteinu v žádném případě negeneruje posouzení jeho funkce, nemluvě o zapojení na úrovni imunitního systému jako celku. Kromě toho v uvedené studii se hodnotí transkriptomika celkové populace neutrofilů, zatímco uplatnění jednotlivých buněčných subpopulací neutrofilů je velmi rozdílné ve smyslu imuno-stimulace nebo imunosuprese. Jsem přesvědčen, že východiskem do budoucnosti jsou metodologie založené na zjištění aktuální funkční schopnosti imunitního systému. Studie Hotchkisse et al., i když provedené u zemřelých na sepsi, jsou toho důkazem. V současné době musíme bohužel konstatovat, že ovlivnění diagnostiky a terapie sepse genomikou a transkriptomikou zatím nedosahuje na praktickou úroveň ve srovnání s jinými klinickými obory [15]. Perspektivní metodou se zdá být metabolomika [16].

IMUNOMODULAČNÍ TERAPIE

Během posledních 25 let proběhla řada klinických studií s použitím imunomodulační terapie. Tato terapie měla ambici ovlivnit produkci prozánětlivých nebo protizánětlivých mediátorů přímým antagonismem, popř. signalizační kaskády vedoucí ke změnám v produkci těchto proteinů. Paradoxem však je, že jsme přitom nebyli schopni (?), nebo jen nemonitorovali funkčnost imunitního systému v průběhu terapie? Pokud používáme určitý druh terapie, v daném případě imunomodulační, měli bychom tento účinek monitorovat nejen formou konečného klinického výsledku. Jsem přesvědčen, že absence těchto diagnostických metod je závažným metodickým nedostatkem. Následkem jsou negativní konsekvence v poznání významu poruch imunitních funkcí a jejich ovlivnění konečného outcome. Jinými slovy, výrazně to omezuje přínos takové studie k objektivnímu zhodnocení významu terapie. Znamená to tedy konec studií s imunomodulační terapií sepse? Domnívám se, že nikoli. Ale musíme:

1. Nalézt metody, které nám tuto funkčnost dokážou zjistit v dostatečně krátkém čase.
2. Nalézt účinné způsoby imunomodulační terapie, podle mého názoru – imunostimulační.

PERSPEKTIVY

Zavedení nového experimentálního modelu, monitorování funkce imunitního systému, zhodnocení genetických predispozic pacientů, studium interakcí lidského a mikrobiálního genomu jsou

nutné kroky k lepšímu poznání patogeneze sepsise a tedy i její léčby.

Literatura

1. Schwarz, D., Adamus, M., Černý, V., Dušek, L. et al. EPOSS & SEPSIS Q: návrh a popis řešení projektů pro sledování léčby, morbidity a mortality pacientů s těžkou sepsí v České republice. *Anest. intenziv. Med.*, 2013, 24, 4, s. 00–00.
2. Karvunidis, T., Lysák, D., Chvojka, J., Ledvinová, L., Raděj, J., Novák, I., Matějovič, M. Imunitní homeostáza (deregulace?) v sepsi a septickém šoku. *Anest. intenziv. Med.*, 2013, 24, 4, s. 00–00.
3. Shay, T., Jojic, V., Zuk, O. et al. ImmGen Consortium. Conservation and divergence in the transcriptional programs of the human and mouse immune systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110, p. 2946–2951.
4. Ernst, W., Zimara, N., Hanses, F. et al. Humanized mice, a new model to study the influence of drug treatment on neonatal sepsis. *Infect. Immun.*, 2013, 81, p. 1520–1531.
5. Xiao, W., Mindrinos, M. N., Seok, J. et al. A genomic storm in critically injured humans. *J. Experimental. Med.*, 2011, 208, p. 2581–2590.
6. Otto, G. P., Sossdorf, M., Claus, R. A. et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit. Care*, 2011, 15, p. R183.
7. Boomer, J. S. et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*, 2011, 306, p. 2594–2605.
8. Osuchowski, M. F., Welch, K., Yang, H., Siddiqui, J., Remick, D. G. Chronic Sepsis Mortality Characterized by an Individualized Inflammatory Response. *J. Immunol.*, 2007, 179, p. 623–630.
9. Hotchkiss, R. S., Coopersmith, C. M., McDun, J. E., Ferguson, T. A. Tilting toward immunosuppression. *Nature Medicine*, 2009, 15, p. 496–497.
10. Boomer, J. S., Shuherk-Shaffer, J., Hotchkiss, R. S., Green, J. M. A prospective analysis of lymphocyte phenotype and function over the course of acute sepsis. *Crit. Care*, 2012, 16, p. R112.
11. Sutherland, A., Thomas, M., Brandon, R. A. et al. Development and validation of a novel molecular biomarker diagnostic test for the early detection of sepsis. *Crit. Care*, 2011, 15, p. R149.
12. Johnson, S. B., Lissauer, M., Bochicchio, G. V. et al. Gene Expression Profiles Differentiate Between Sterile SIRS and Early Sepsis. *Ann. Surg.*, 2007, 245, p. 611–621.
13. Lissauer, M. E., Johnson, S. B., Siuzdak, G. et al. Coagulation and complement protein differences between septic and uninfected systemic inflammatory response syndrome patients. *J. Trauma*, 2007, 62, p. 1082–1094.
14. Hawiger, J., Musser, J. M. How to approach genome wars in sepsis? *Crit. Care*, 2011, 15, p. 1007. doi: 10.1186/cc10482
15. Kaczewski, K. J. The future of genomic medicine is here. *Genome Biology*, 2013, 14, p. 304.
16. Lacy, P. Metabolomics of sepsis-induced acute lung injury: a new approach for biomarkers. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2011, 300, p. L1–3.

Doc. MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2
150 30 Praha 5
e-mail: miroslav.prucha@homolka.cz