

aktivaci imunitní odpovědi, usnadní časnou eliminaci patogenních mikroorganismů z těla a stimuluje časné zahájení reparativních mechanismů [46, 47]. Tato odpověď ale mnohdy přetrvává v menší míře dlouho po překonání akutní fáze sepse, je výsledkem pokračující dysbalance prozánětlivých a protizánětlivých působků, vede k chronickému zánětlivému stavu, a naopak komplikuje rekonvalescenci pacientů po sepsi. Jedním z cytokinů, jehož hladina zůstává zvýšená i několik týdnů po proděláné sepsi je HMGB-1 (high mobility group box-1), který je dáván do souvislosti s rozvojem kognitivní dysfunkce [48]. S výše popsány změnami souvisí i přetrvávající deregulace imunitního systému, která vede k dlouhodobé imunopresi, a tudíž k významnému riziku nových infekcí a rozvoji rekurentních septik, které mohou být pro pacienty fatální. Podkladem imunitní dysfunkce jsou jednak kvantitativní změny v populacích imunitních buněk (např. snížení počtu dendritických buněk nebo efektorových T lymfocytů) nebo naopak zvýšení populací MDSC (Myeloid-derived suppressor cells) či regulačních T lymfocytů [49–51], ale také snížení jejich funkce (např. dysfunkce CD4+ a CD8+ lymfocytů, snížená schopnost uvolňovat cytokiny, snížená schopnost fagocytózy, atd.) [50, 52]. Imunitní dysfunkci mimo jiné potvrzuje fakt, že 15,8 % pacientů přeživších sepsi má detekovatelnou bakteriemi 14. až 150. den po proděláné sepsi, což je překvapivě více než během samotné hospitalizace [53]. Popsáno bylo ale například i zhoršené hojení ran u pacientů po sepsi [54].

Metabolické a hormonální změny

Další významnou skupinou faktorů, které přispívají k PSS jsou přetrvávající změny metabolismu. Perzistující katabolismus nadále komplikuje vzniklou myopatii a polyneuropatii kriticky nemocných pacientů a znesnadňuje jejich rehabilitaci, rekonvalescenci a adekvátní nutrici. Zde byla v minulosti diskutována možnost terapeuticky ovlivnit degradaci

proteinů pomocí ubiquitin-proteazomového systému [55]. Součástí metabolických změn je i přetrvávající mitochondriální dysfunkce, která v průběhu sepse způsobuje energetické vyčerpání buněk a zhoršuje schopnost jejich regenerace a tím tedy i obnovu selhávajících orgánových funkcí těla [56]. Prodělaná sepsi také vede ke snížení hladin HDL cholesterolu, který má řadu protektivních účinků – protizánětlivý a antioxidační, snížení míry endotelové dysfunkce a aterosklerózy [57].

Sepsí způsobená dysregulace osy hypothalamus–hypofýza–nádledvinky (HPA) také může mít za následek trvalé změny v hormonální rovnováze, které ovlivňují metabolické procesy, imunitní odpověď a celkovou odolnost organismu vůči stresovým faktorům. Navíc může dojít k poruchám v produkci dalších hormonů, jako jsou hormony štítné žlázy, růstového hormonu, testosteronu, nebo vazopresinu, což dále podporuje klinické vyjádření post-sepsis syndromu [58]. Výraznou roli v modulaci imunitního systému s následným orgánovým poškozením hraje především systém RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron). Zejména ACE2 (angiotenzin konvertující enzym 2) vykazuje v mnoha ohledech slibné protektivní účinky u post-septických pacientů [59]. Poruchy funkce GIT a především střevní mikroflóry perzistují delší dobu po prodělané sepsi a zřejmě přispívají k patofyziologii PSS [60]. Ovlivnění střevního mikrobiomu během akutní fáze sepse by mohlo podle preklinických modelů snížit výskyt dlouhotrvajících neurologických projevů [61].

Neuroinflamace

Jak vyplývá z výše popsaného klinického obrazu PSS, řada symptomů (psychiatrické potíže, kognitivní deficit, porucha spánku, chronická bolest, únava) je vázána na funkci CNS (Obr. 1). Hlavním faktorem dlouhodobého poškození funkce mozku v sepsi je porucha hematoencefalické bariéry. Faktory vyplavené do oběhu v rámci cytokinové bouře stejně jako aktivované imunitní buňky prostupují snáze do

Obr. 1. Faktory na úrovni CNS vedoucí k dlouhotrvajícím psychickým, psychiatrickým a kognitivním potížím pacientů po prodělané sepsi

