

PŮVODNÍ PRÁCE

Rozšířený imunologický profil v prvních dnech pobytu a prognóza nemocných dlouhodobě hospitalizovaných na JIP

Dadák L.¹, Štouračová M.², Štětka P.¹, Kuklínek P.², Šrámek V.¹

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

²Ústav imunologie a alergologie Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

Souhrn

Cíl studie: Stanovit predikční hodnotu rozšířeného imunologického spektra během prvních dnů pobytu na JIP pro přežití nemocných vyžadujících dlouhodobou intenzivní péči.

Typ studie: Klinická, prospektivní.

Název a sídlo pracoviště: Anesteziologicko-resuscitační klinika FN u svaté Anny v Brně.

Soubor a metody: U nemocných, u kterých ranní vizita první den hospitalizace (D1) na JIP odhadla pobyt na JIP delší než 3 dny, byl v pravidelných 5denních intervalech nabírán imunologický profil. V této práci popisujeme vývoj produkce TNF alfa *ex vivo* z plné krve po stimulaci LPS (TNF alfa), hladin IL-6, IL-10 a aktivace T lymfocytů (CD3+HLA-DR+) během prvních 5 dnů hospitalizace. Dále hodnotíme vztah imunologických parametrů k mortalitě na JIP, povaze příjmu (chirurgické, interní, trauma, stav po KPR) a příjmovému APACHE II. **Výsledky:** Do studie bylo zařazeno celkem 167 nemocných (113 mužů a 54 žen; průměrný věk 63 let (rozmezí 53–73 let). Sto třicet sedm nemocných bylo z JIP propuštěno (přeživší: S – survivors) a 30 na JIP zemřelo (NS – nonsurvivors). APACHE II při přijetí bylo 27 (21–33).

V D1 se produkce TNF alfa u přeživších a zemřelých významně lišila – S > 1000 pg/ml (752; >1000) a NS 870 pg/ml (542; >1000); $p < 0,05$; podobně jako hladina IL-10 – S 6,2 pg/ml (5; 18) a NS 19 pg/ml (5,4; 63); $p = 0,005$. U těch, kteří stále v D5 zůstávali na JIP ($n = 125$) se vývoj mezi D1 a D5 v produkci TNF alfa (delta TNF alfa) mezi později přeživšími a zemřelými nelišil, avšak v D5 již rozdíly v hladinách nedosahovaly statistické významnosti (u S se produkce TNF alfa zvýšila z hodnoty > 1000 pg/ml (752; >1000) na > 1000 pg/ml (> 1000; >1000) a u NS z 870 pg/ml (542; >1000) na > 1000 pg/ml (785; > 1000). IL-6 klesalo u později zemřelých pomaleji než u přeživších a v D5 se obě skupiny v hladinách významně lišily ($p = 0,001$). U přeživších poklesla hladina z 74 pg/ml (32; 178) na hodnoty 29,8 pg/ml (14,1; 57,4) a u později zemřelých z 88 pg/ml (34; 681) na 66,5 pg/ml (43; 109).

Nemocní s produkcí TNF alfa v D1 < 1000 pg/ml umírali signifikantně více ($p < 0,05$) než ti, u nichž byl TNF alfa > 1000 pg/ml. Podobnou předpověď signalizovala hodnota IL-10 > 9,2 pg/ml v D1 ($p = 0,06$) i D5 ($p = 0,09$). Také hladina IL-6 > 75 pg/ml předpovídala úmrtí na JIP ($p = 0,01$). Nebyla nalezena žádná klinicky významná asociace některého z imunologických parametrů s příjmovým APACHE II.

Závěr: Rozšířený imunologický profil – speciálně sledování produkce TNF alfa plnou krví po stimulaci LPS a sledování hladin IL-6 a IL-10 – přináší informace o prognóze heterogenní skupiny nemocných dlouhodobě hospitalizovaných na JIP.

Klíčová slova: intenzivní péče – imunoparalýza – TNF alfa – interleukin 10 – interleukin 6 – APACHE II – prognóza

Abstract

Extended immunologic profile taken during the first days in the ICU and the prognosis of patients requiring long-term intensive care

Objective: To establish the predictive value of an extended spectrum of immunologic parameters measured during the initial ICU days on the ICU survival of patients requiring long-term intensive care.

Design: Prospective, clinical study.

Setting: Department Anaesthesia and Intensive Care, St. Anna University Hospital, Brno, Czech Republic.

Material and methods: The immune profile was taken in patients estimated to stay in the ICU > 3 days in 5-day intervals. In this paper we report on the trends of TNF-alpha production of the whole blood after LPS stimulation (TNF-alpha), plasma IL-6 and IL-10 concentrations and T-lymphocyte activation (CD3+HLA-DR+) in the first 5 days of ICU stay. The relationship of the immunologic parameters to ICU mortality, type of admission (surgical, medical, trauma, CPR) and APACHE II is also reported.

Results: 167 patients were studied [M/F 113/54; mean age 63 (53; 73) years]. 137 survived their ICU stay (S) and 30 died (NS). APACHE II on admission was 27 (21; 33).

On day 1 the production of TNF-alpha differed in the S and NS groups [> 1000 pg/ml (752; > 1000) and 870 pg/ml (542; > 1000) respectively; $p < 0.05$] as did the IL-10 concentration [6.2 pg/ml (5; 18) and 19 pg/ml (5.4; 63) respectively; $p=0.005$].

In the patients remaining in the ICU on day 5 (n=125) the change in TNF- α between day 1 and day 5 (delta TNF- α) did not differ between the S and NS groups. There was no significant difference between TNF-alpha between the S and NS groups on day 5 [in group S TNF-alpha production increased from > 1000 pg/ml (752; > 1000) to > 1000 pg/ml (> 1000; > 1000) and in group NS from 870 pg/ml (542; >1000) to > 1000 pg/ml (785; > 1000)]. IL-6 decreased in the NS group more slowly and therefore a significant difference in concentrations on day 5 was measured (p = 0.001). In group S a decrease from 74 pg/ml (32; 178) to 29.8 pg/ml (14.1; 57.4) and in group NS from 88 pg/ml (34; 681) to 66.5 pg/ml (43; 109) was measured.

Patients with TNF-alpha production < 1000 pg/ml on day 1 had significantly greater mortality (p < 0.05) as did those with IL-10 > 9.2 pg/ml on day 1 (p = 0.06) and day 5 (p = 0.09). IL-6 > 75 pg/ml predicted ICU death. No clinically significant association was found between any immunologic parameter and APACHE II on ICU admission.

Conclusion: The extended immune spectrum (TNF-alpha production of the whole blood after LPS stimulation, IL-10 and IL-6 plasma concentrations) has a predictive value in the heterogeneous population of long-term ICU patients.

Key words: intensive – immunoparalysis – TNF-alpha – interleukin 6 – interleukin 10 – APACHE II – outcome

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 3, s. 164–169.

Úvod

Imunitní systém hraje rozhodující úlohu v patofyziologii kritického stavu, jakými jsou např. sepse, ischémie/reperfuze, pooperační trauma atd. Různé imunologické parametry byly testovány, zda splňují charakter validního prognostického markeru. Z celé plejády možností je největší pozornost upřena na funkci monocytů a neutrofilních granulocytů, dále na hladiny pro- i protizánětlivých cytokinů. Např. exprese antigenů HLA systému II. třídy (DR lokus) na monocyttech (CD14+HLA-DR+), *ex vivo* produkce TNF alfa plnou krví po stimulaci lipopolysacharidem (LPS) a hladiny interleukinů IL-6, IL-8 a IL-10 jsou spojovány s morbiditou a mortalitou u různých skupin nemocných vyžadujících intenzivní péči (těžká sepse, pankreatitida, nemocní po kardiokirurgických výkonech) [1–16].

Na souboru 41 nemocných jsme prokázali, že CD14+HLA-DR+ nemá význam pro predikci mortality na JIP u heterogenní skupiny nemocných hospitalizovaných na JIP více než 3 dny [17]. Ani příjmové hodnoty, ani hodnoty stanovené 5. den hospitalizace se nelišily u přeživších (S = survivor) a zemřelých (NS = nonsurvivor). Dále jsme pozorovali, že chirurgičtí nemocní mají významně nižší CD14+HLA-DR+ než ostatní skupiny nemocných (interní, traumata, st. po KPR) [18].

V této práci analyzujeme predikční sílu dalších parametrů imunitního systému průběhu prvních 5 dnů hospitalizace na JIP. Speciálně jsme se zaměřili na produkci TNF alfa plnou krví po stimulaci LPS, hladiny IL-6, IL-10 a aktivaci T lymfocytů (CD3+HLA-DR+).

Pacienti a metody

Studie byla odsouhlasena místní etickou komisí, souhlas se studií nebyl od nemocných vyžadován. Nemocní, u kterých ranní vizita první den hospitaliza-

ce (D1) na JIP (D0 = den přijetí) odhadla pobyt na JIP delší než 3 dny, byli zařazeni do studie.

Mezi vyřazovací kritéria patřila: chemoterapie a/nebo radioterapie během posledních 3 měsíců, léčba kortikosteroidy (s výjimkou inhalačních) v posledních 4 týdnech, hematologická malignita, autoimunní onemocnění a nemocní, u kterých v D1–D2 nebylo možno provést základní vyšetření (páteční příjmy na JIP).

U sledovaných nemocných byl v D1 a dále v pětidenních intervalech nabírán imunologický profil. Imunologické vyšetření nebylo možné provést o víkendech, proto jsme prováděli u sobotních příjmů náběry v D2, a pokud D5 připadl na víkend, byly náběry provedeny v D4 nebo D6.

Odběr a zpracování vzorků: heparinizovaná krev (2,7 ml SARDSTED zkumavka) zpracována nejpozději do 2 hodin po odběru. Pomocí fluorescenčně značených monoklonálních protilátek proti charakteristickým povrchovým antigenům (průtokový cytometr EPICS XL firmy Beckman Coulter) byla provedena diferenciací lymfocytární suspenze do buněčných subpopulací. Bylo stanoveno následující spektrum povrchových antigenů: CD3, CD4, CD8, CD14, HLA-DR, CD38.

Automatizovaná chemiluminiscenční immunoassay (Immulate, DPC, USA) byla použita ke stanovení sérové hladiny IL-10 a IL-6 a ke stanovení produkce TNF alfa plnou krví po stimulaci LPS (koncentrace 500 pg/ml) *ex vivo*.

Nemocní přijatí na naši JIP jsou sledováni v Registru intenzivní péče (RIP) – použili jsme APACHE II (počítané z prvních 24 hodin po přijetí na JIP) – a dále rozdělení nemocných do jednotlivých podskupin (chirurgičtí, interní, trauma, stav po KPR) podle povahy příjmu. Data do RIP jsou na JIP zadávána dvěma pověřenými sestrami.

Data jsou uvedena jako medián (kvartily – Q25, Q75). Prostá korelace (Spearman R), Pearsonův chí kvadrát test, Mannův-Whitneyův U test, Wilcoxonův test a chí kvadrát test a Kruskalův-Wallisův ANOVA test byly použity podle potřeby; p < 0,05 jsem považovali za signifikantní.

Výsledky

Od října 2004 do srpna 2006 bylo do studie zařazeno celkem 167 nemocných (113 mužů a 54 žen; průměrný věk 63 let (rozmezí 53–73 let). Sto třicet sedm nemocných bylo z JIP propuštěno (S) a 30 na JIP zemřelo (NS). Přeživší a zemřelí se lišili v příjmovém APACHE II skóre – S 21 (26–32) a NS 32 (25–36); $p = 0,01$.

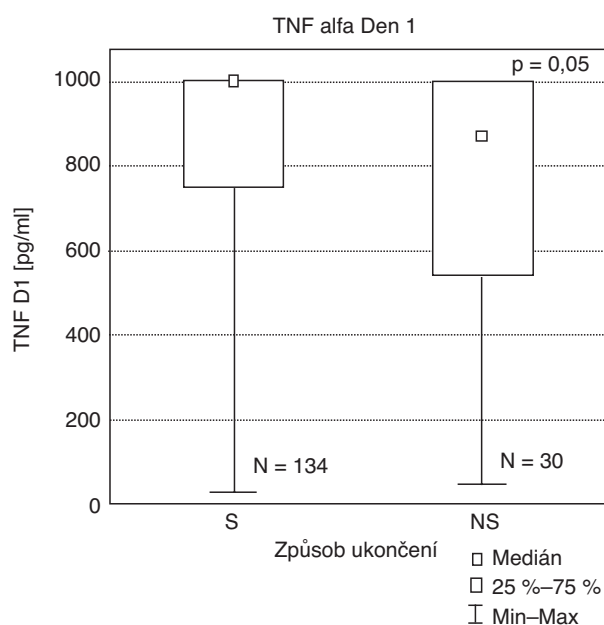
V D1 CD14+HLA-DR+ se u S a NS nelišilo – S 64 % (45; 77) a NS 64 % (48; 83); $p = 0,66$ – a nebyla nalezena žádná korelace CD14+HLA-DR+ s APACHE II při přijetí. Z ostatních imunologických parametrů v D1 byla sice nalezena statisticky významná, avšak velmi volná pozitivní asociace APACHE II s hladinou IL-6 ($r = 0,19$; $p < 0,02$) a IL-10 ($r = 0,27$; $p < 0,001$) a negativní korelace s produkcí TNF alfa ($r = -0,15$; $p < 0,05$).

V D1 se produkce TNF alfa u S a NS významně lišila – S > 1000 pg/ml (752; > 1000) a NS 870 pg/ml (542; > 1000); $p < 0,05$ podobně jako hladina IL-10 (k dispozici jen u 143 nemocných) – S 6,2 pg/ml (5; 18) a NS 19 pg/ml (5,4; 63); $p = 0,005$ – viz grafy 1 a 2.

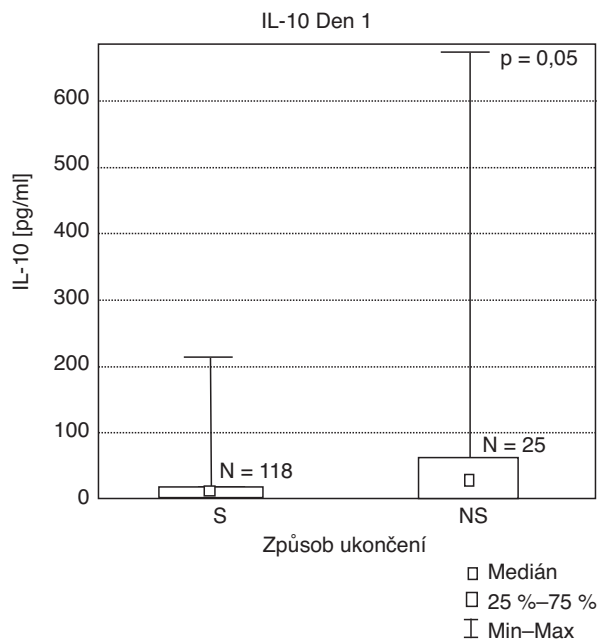
V D1 se hladina IL-6 u S a NS nelišila – S 74 pg/ml (32; 178) a NS 88 pg/ml (34; 681), $p = 0,25$, stejně jako aktivace T lymfocytů (CD3+HLA-DR+) – S 2 % (1; 3) a NS 2 % (1; 4), $p = 0,63$.

CD14+HLA-DR+ v D1 se významně lišilo ve skupinách nemocných ($p < 0,0001$) – chirurgičtí nemocní (48 % (35; 62) měli významně nižší expresi ve srovnání s nemocnými po KPR – 70 % (62; 82); $p = 0,0002$ a s nemocnými interní povahy – 72 % (50; 83); $p = 0,0001$.

Chirurgičtí nemocní měli také v D1 vyšší IL-6 –



Graf 1. Porovnání produkce TNF alfa krvi po stimulaci LPS v D1 u přeživších a zemřelých
Legenda: S – přeživší, NS – zemřelí



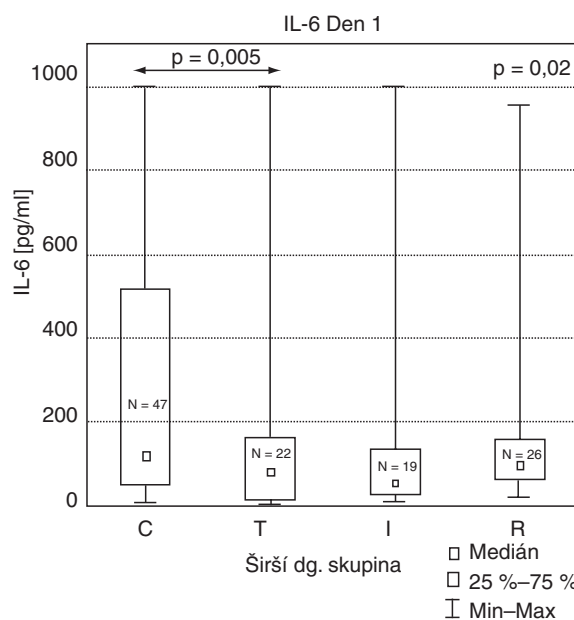
Graf 2. Porovnání koncentrací interleukinu 10 v D1 u přeživších a zemřelých

Legenda: S – přeživší; NS – zemřelí

119 pg/ml (50; 518) než interní nemocní (72 pg/ml (50; 83); $p = 0,03$) – graf 3 a trend k nižší produkci TNF alfa: 832 (449; > 1000) v porovnání se všemi ostatními skupinami nemocných – interní > 1000 pg/ml (768; > 1000), $p = 0,06$ a nemocní po KPR > 1000 pg/ml (805; > 1000), $p = 0,06$ – graf 4.

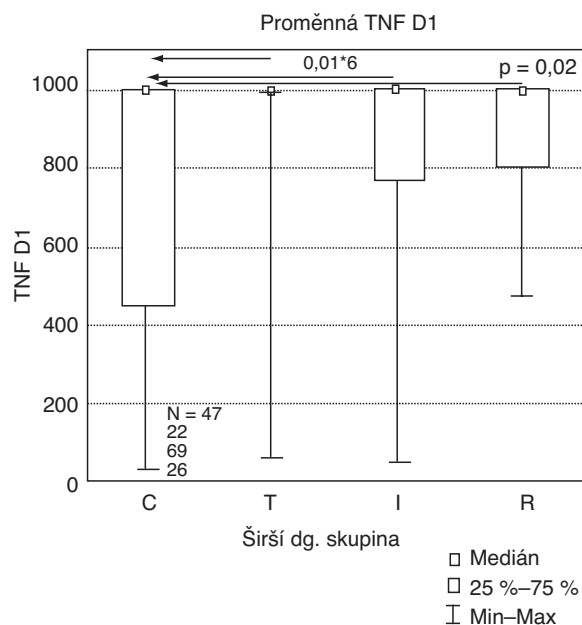
V D1 jsme nezjistili žádný rozdíl mezi skupinami nemocných v hladinách IL-10 ($p = 0,50$) a expresi DR lokusu na T lymfocytech ($p = 0,43$).

V D5 přetrvávaly rozdíly v produkci TNF alfa mezi

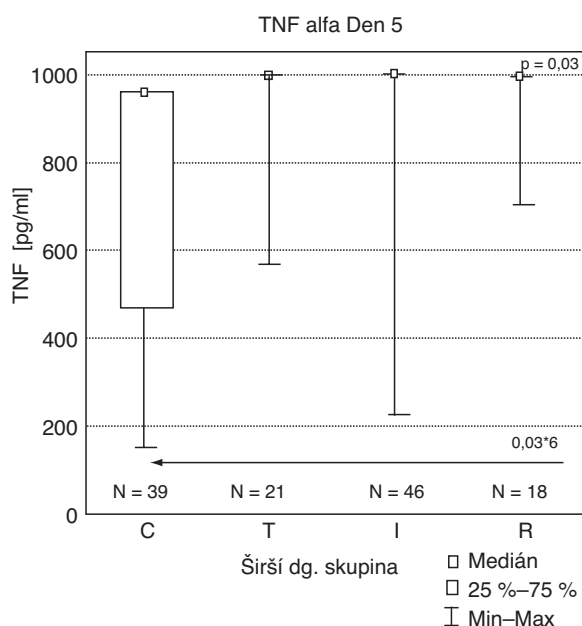


Graf 3. Porovnání hladiny interleukinu 6 v D1 mezi nemocnými podle povahy příjmu

Legenda: C – chirurgický nemocný; T – trauma; I – nemocný interní povahy; R – nemocný po KPR



Graf 4. Porovnání produkce TNF alfa plnou krví po stimulaci LPS v D1 mezi nemocnými podle povahy příjmu
Legenda: C – chirurgický nemocný; T – trauma; I – nemocný interní povahy; R – nemocný po KPR



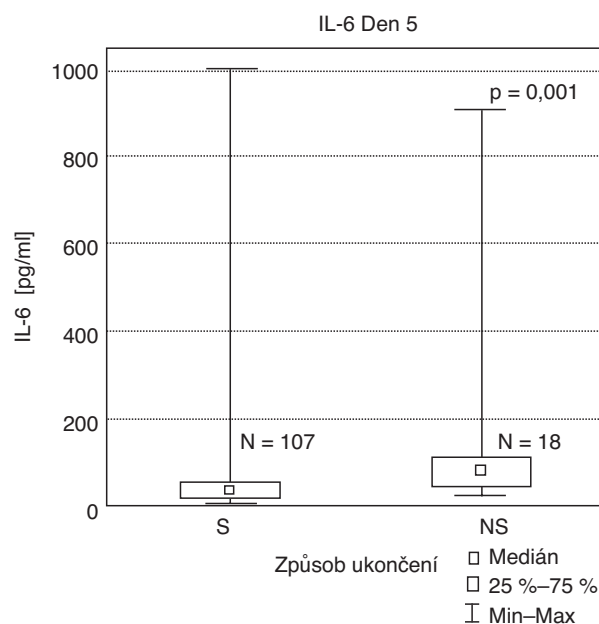
Graf 5. Porovnání produkce TNF alfa plnou krví po stimulaci LPS v D5 mezi nemocnými podle povahy příjmu
Legenda: C – chirurgický nemocný; T – trauma; I – nemocný interní povahy; R – nemocný po KPR

skupinami ($p = 0,03$), jednotlivé skupiny nemocných se však mezi sebou již statisticky nelišily – graf 5. Ostatní rozdíly přítomné v D1 (IL-6 a CD14+HLA-DR+) vymizely.

Z původních 167 nemocných bylo 30 přeloženo a 12 zemřelo před monitorováním v D5 – tzn. vyšetření jsme provedli u 125 nemocných (75 % zařazených pacientů); hladina IL-10 byla dostupná jen u 109 nemocných.

U těch, kteří stále zůstávali na JIP, se vývoj v produkci TNF alfa (delta TNF alfa) mezi později přeživšími a zemřelými nelišil, avšak v D5 již rozdíly v hladinách nedosahovaly statistické významnosti (u přeživších se produkce TNF alfa zvýšila z hodnoty > 1000 pg/ml (752; > 1000) na > 1000 pg/ml (> 1000 ; > 1000) a u zemřelých z 870 pg/ml (542; > 1000) na > 1000 pg/ml (785; > 1000).

IL-6 klesalo u později zemřelých pomaleji než u přeživších a v D5 se obě skupiny v hladinách významně lišily ($p = 0,001$). U přeživších poklesla hladina z 74 pg/ml (32; 178) na hodnoty 29,8 pg/ml (14,1; 57,4) a u zemřelých z 88 pg/ml (34; 681) na 66,5 pg/ml (43; 109) – graf 6.



Graf 6. Porovnání koncentrací interleukinu 6 v D5 u přeživších a zemřelých
Legenda: S – přeživší; NS – zemřelí

Hladina IL-10 mezi D1 a D5 u přeživších nevýznamně poklesla z 6,2 pg/ml (5; 18) na 5 pg/ml (5; 9,5), stejně jako u zemřelých v D1 19 pg/ml (5,4; 63) na 6,8 (5; 19) v D5. Rozdíl v hladinách IL-10 v D5 mezi přeživšími a zemřelými již nebyl statisticky signifikantní stejně jako u CD3+HLA-DR+.

Přeživší a zemřelí v 5. den hospitalizace se lišili pouze ve vývoji CD14+HLA-DR+. U přeživších došlo v D5 k mírnému vzestupu o 3 % (-10; 12) ve srovnání s později zemřelými – 5 % (-22; 2); $p < 0,016$. Pomocí kontingenčních tabulek jsem stanovovali, zda některé hodnoty imunitních markerů predikují úmrtí na JIP. Nemocní s produkcí TNF alfa v D1 < 1000 pg/ml umírali signifikantně více ($p < 0,05$) než ti, co měli produkci > 1000 pg/ml. V D5 byl stále patrný trend k tomuto rozdílu ($p = 0,09$). Podobnou předpověď signalizovala hodnota IL-10 $> 9,2$ pg/ml v D1 ($p = 0,06$) i D5 ($p = 0,09$). Také hladina IL-6 > 75 pg/ml předpovídala úmrtí na JIP ($p = 0,01$). Analýzou zemřelých jsme zjistili, že u 13 ze 30 zemřelých byla uve-

dena sepse jako hlavní nebo komplikující diagnóza. Zemřeli se sepsí měli vyšší IL-6 a IL-10 v D1 než ostatní zemřelí ($p < 0,05$).

Diskuse

U heterogenní skupiny nemocných na JIP, u kterých byl předpoklad hospitalizace více než 3 dny, jsme prokázali, že přeživší mají při příjmu vyšší produkci TNF alfa a nižší hladiny IL-10. U nepřeživších přetrvává vyšší hladina IL-6 až do 5. dne hospitalizace. Nemocní chirurgické povahy vykazovali trend k horším imunologickým parametrům než ostatní skupiny nemocných.

Produkce TNF alfa

Ve shodě s jinými autory prokazujeme, že sledování rozšířeného imunologického profilu přináší další informace o prognóze nemocných, které nezachytí sledování nejpoužívanějšího markeru – exprese HLA-DR lokusu na monocitech. Například Ploder ve studii prokázal, že nemocní s traumatem komplikovanými sepsí, kteří přežijí, mají významně vyšší produkci TNF alfa, ale v jiném ohledu se imunologicky neliší [5].

IL-6

Predikční hodnota přetrvávajících vyšších hladin IL-6 je známa. Tento interleukin s pro- i protizánětlivou charakteristikou odráží tíži stavu a byl užit i v randomizaci klinických studií jako výraz tíže onemocnění [9, 10, 12, 13, 19–23]. Pro tento test dnes existuje bed-side test umožňující rychlou orientaci o stavu nemocného. V jednotlivých studiích se hladiny IL-6 významně liší, což zřejmě souvisí metodikou stanovení – např. u výše citované studie RAMSES byla jako cut-off hladina IL-6 pro léčbu monoklonální protilátkou zvolena hladina > 1000 pg/ml, což jsou podstatně vyšší hladiny, než měli nemocní v naší studii. Ve studii Plodera se pohyboval medián hladin IL-6 řádově ve stovkách (cca 100–500 pg/ml), což odpovídá mediánu hladin zemřelých se sepsí v naší skupině (medián > 600 pg/ml) [5].

IL-10

IL-10 je základní protizánětlivý interleukin a význam jeho sledování byl potvrzen v řadě studií [15, 16, 24]. I v naší studii měli nepřeživší významně vyšší hladiny, přesto nedosahovaly hodnot pozorovaných v jiných studiích – ty však byly převážně provedeny u septických nemocných. Podobně jako ve studii Taniguchi et al. jsme u nepřeživších pozorovali nárůst poměru IL-6/IL-10 [11]. Jako slibná se jeví sledování produkce IL-10 plnou krví po stimulaci LPS podobně jako u TNF alfa [25].

CD3+HLA-DR+

V naší práci jsem neprokázal žádný význam ve sledování aktivity T lymfocytů – v našem případě stanovené pomocí exprese HLA-DR lokusu. Tím se

lišíme od některých jiných prací [26]. Pravděpodobně detailnější analýzy lymfocytárních subpopulací by poskytly lepší prognostické informace [27].

V současné době se objevují stále nové a nové parametry, které mohou mít predikční schopnost u různých skupin nemocných. K těm patří např. sledování aktivace neutrofilů (CD64, CD11b) [28, 29], specifických monocytárních markerů – sCD163 [30] a down regulace membránových receptorů – např. pro granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) [31], sledování nitrobuněčných hladin cytokinů [32] a sledování lymfocytárních markerů – např. CD25 [27].

V monitorování se stále objevuje hledání dalších a dalších genových polymorfismů jednotlivých imunologických markerů – jejich skutečný význam je však třeba revidovat [33]. Nejvíce prací bylo věnováno definovaným skupinám nemocných – nejčastěji sepse, kardiochirurgie, traumata. Otázkou zůstává, zda „paušální imunomonitoring“ celé JIP populace nemocných má cenu. Naše výsledky naznačují, že sledování vybraných parametrů může mít smysl a může přispět ke komplexnímu procesu, jakým je stanovení prognózy nemocného. Hledání optimálního spektra parametrů je trvalý proces tak, jak se rozvíjí naše poznání patofyziologických změn v kritických stavech. Volkem navržené sledování čtyř oblastí „imunomonitoringu“ – tzn. imunologické kompetence (např. CD14;HLA-DR+), zánětu (např. IL-6), infekce (např. PCT nebo CRP) a tkáňového poškození (např. E-selektin) má svoji logiku [34]. Avšak validace takových schémat je velice obtížná. I některé tuzemské varianty takového „laboratorního skóre“ čekají na svou validaci v praxi [35].

Závěr

U heterogenní skupiny JIP nemocných jsme prokázali, že rozšířený imunologický profil – speciálně sledování produkce TNF alfa plnou krví po stimulaci LPS a sledování hladin IL-6 a IL-10 během prvních 5 dnů – přináší informace o prognóze nemocných. Přeživší mají při příjmu na JIP vyšší produkci TNF alfa a nižší hladiny IL-10. U nepřeživších přetrvává vyšší hladina IL-6 až do 5. dne hospitalizace.

Literatura

1. Nierhaus, A., Montag, B., Timmler, N. et al. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, p. 646–651.
2. Monneret, G., Lepape, A., Voirin, N. et al. Persisting low monocytic human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.*, 2006, 32, p. 1175–1183.
3. Průcha, M., Herold, I., Zazula, R. et al. Monocytární deaktivace a produkce tumor nekrotizujícího faktoru ex vivo – prognostické parametry pacientů jednotek intenzivní péče. *Anest. intenziv. Med.*, 2003, 14, s. 223–227.
4. Monneret, G., Finck, M. E., Venet, F. et al. The anti-inflam-

- matory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol. Lett.*, 2004, 95, p. 193–198.
5. **Ploder, M., Pelinka, L., Schmuckenschlager, C. et al.** Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production and not monocyte human leukocyte antigen-DR expression is correlated with survival in septic trauma patients. *Shock*, 2006, 25, p. 129–134.
 6. **Oczenski, W., Krenn, H., Jilch, R. et al.** HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, p. 1253–1257.
 7. **Allen, M. L., Peters, M. J., Goldman, A. et al.** Early postoperative monocyte deactivation predicts systemic inflammation and prolonged stay in pediatric cardiac intensive care. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, p. 1140–1145.
 8. **Allen, M. L., Hoschitzky, J. A., Peters, M. J. et al.** Interleukin-10 and its role in clinical immunoparalysis following pediatric cardiac surgery. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2658–2665.
 9. **Patel, R. T., Deen, K. I., Youngs, D. et al.** Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br. J. Surg.*, 1994, 81, p. 1306–1308.
 10. **Geppert, A., Dorninger, A., Delle-Karth, G. et al.** Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2035–2042.
 11. **Taniguchi, T., Koido, Y., Aiboshi, J. et al.** Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, p. 1262–1264.
 12. **Watanabe, E., Hirasawa, H., Oda, S. et al.** Cytokine-related genotypic differences in peak interleukin-6 blood levels of patients with SIRS and septic complications. *J. Trauma*, 2005, 59, p. 1181–1189.
 13. **Meduri, G. U., Headley, S., Kohler, G. et al.** Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*, 1995, 107, p. 1062–1073.
 14. **Holzheimer, R. G., Capel, P., Cavaillon, J. M. et al.** Immunological surrogate parameters in a prognostic model for multi-organ failure and death. *Eur. J. Med. Res.*, 2000, 5, p. 283–294.
 15. **Stimac, D., Fisic, E., Milic, S. et al.** Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2006, 40, p. 209–212.
 16. **Marchant, A., Alegre, M. L., Hakim, A. et al.** Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *J. Clin. Immunol.*, 1995, 15, p. 266–273.
 17. **Dadak, L., Stouracova, M., Stetka, P., Sramek, V.** Monocyte function (CD14+HLA-DR+) during first ICU days in long term ICU patients. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, suppl 1, S14.
 18. **Dadák, L., Štouračová, M., Štětka, P., Kuklínek, P., Šrámek V.** Aktivace monocytů během prvních dnů pobytu na JIP jako predikční marker přežití. *Anest. intenziv. Med.*, 2007, 18, 3, s. 170–174.
 19. **Hack, C. E., De Groot, E. R., Felt-Bersma, R. J. et al.** Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*, 1989, 74, p. 1704–1710.
 20. **Calandra, T., Gerain, J., Heumann, D. et al.** High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am. J. Med.*, 1991, 91, p. 23–29.
 21. **Damas, P., Ledoux, D., Nys, M. et al.** Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann. Surg.*, 1992, 215, p. 356–362.
 22. **Casey, L. C., Balk, R. A., Bone, R. C.** Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, p. 771–778.
 23. **Reinhart, K., Menges, T., Gardlund, B. et al.** Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 765–769.
 24. **Hynninen, M., Pettila, V., Takkunen, O. et al.** Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis. *Shock*, 2003, 20, p. 1–4.
 25. **Lowe, P. R., Galley, H. F., Abdel-Fattah, A., Webster, N. R.** Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 34–38.
 26. **Venet, F., Bohe, J., Debard, A. L. et al.** Both percentage of gamma delta T lymphocytes and CD3 expression are reduced during septic shock. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 2836–2840.
 27. **Monneret, G., Debard, A. L., Venet, F. et al.** Marked elevation of human circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 2068–2071.
 28. **Weiss, M., Voglic, S., Harms-Schirra, B. et al.** Effects of exogenous recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim, rhG-CSF) on neutrophils of critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome depend on endogenous G-CSF plasma concentrations on admission. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, p. 904–914.
 29. **Keh, D., Boehnke, T., Weber-Cartens, S. et al.** Immunologic and hemodynamic effects of „low-dose“ hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 167, p. 512–520.
 30. **Moller, H. J., Moestrup, S. K., Weis, N. et al.** Macrophage serum markers in pneumococcal bacteremia: Prediction of survival by soluble CD163. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2561–2566.
 31. **Pangault, C., Le Tulzo, Y., Tattevin, P. et al.** Down-modulation of granulocyte macrophage-colony stimulating factor receptor on monocytes during human septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 1193–1201.
 32. **Fumeaux, T., Dufour, J., Stern, S., Pugin, J.** Immune monitoring of patients with septic shock by measurement of intra-leukocyte cytokines. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 2028–2037.
 33. **Clark, M. F., Baudouin, S. V.** A systematic review of the quality of genetic association studies in human sepsis. *Intensive Care Med.*, 2006, 32, p. 1706–1712.
 34. **Volk, D. H., Reinke, P., Döcke, W. D.** Immunostimulation with cytokines in patients with „immunoparalysis“. In Marshall, J. C., Cohen, J. (Eds). *Immune response in the critically ill*. Berlin : Springer-Verlag 2000, p. 393–404.
 35. **Záhorec, R.** Diagnostika a monitorovanie septického syndromu – laboratorne skóre imunitnej zápalovej odpovede. *Anest. neodkl. Péče*. 2001, 12., Suppl. 1, s. 16–23.

Studie byla podpořena grantem IGA MZCR; NR 7777-3.

Došlo 12. 1. 2007.

Přijato 23. 4. 2007.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. Vladimír Šrámek, PhD.
 ARK FN u svaté Anny v Brně
 Pekařská 53
 656 91 Brno
 e-mail: vladimir.sramek@fnusa.cz