

PŮVODNÍ PRÁCE

Aktivace monocytů během prvních dnů pobytu a přežití u heterogenní skupiny nemocných vyžadujících dlouhodobou intenzivní péči

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 klinické imunologie a alergologie Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

Souhrn

Cíl práce: Stanovit predikční hodnotu aktivace monocytů 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 aktivace monocytů, hodnocenou expresí Dr lokusu na monocytech pomocí průtokové cytometrie (CD14+HLA-DR+) během prvních 5 dnů hospitalizace, její vztah k JIP mortalitě, povaze příjmu (chirurgické, interní, trauma, st. po KPR) a příjmovému APACHE II.

Výsledky: Do studie zařazeno celkem 147 nemocných (106 mužů a 41 žen; průměrný věk 63 let (rozmezí 54–73 let). Sto dvacet tři nemocných bylo z JIP propuštěno (přeživší: S – survivors) a 24 na JIP zemřelo (NS – nonsurvivors). APACHE II při přijetí bylo 27 (20; 32).

V D1 se CD14+HLA-DR+ u přeživších a zemřelých nelišilo – S 62 % (45; 76) a NS 62,5 % (42; 82), $p = 0,92$ – a ani se nelišil vývoj v prvních 5 dnech: S deltaCD14+HLA-DR+ 18 % (5; 32) a NS 5 % (-23; 35), $p = 0,19$. Chirurgičtí nemocní měli významně nižší CD14+HLA-DR+ ve srovnání s interními nemocnými a s pacienty po KPR ($p = 0,0012$ a $p = 0,00012$). Nebyla zjištěna žádná korelace mezi CD14+HLA-DR+ a APACHE II při přijetí ($r = 0,015$, $p = 0,84$).

Závěr: Aktivace monocytů (CD14+HLA-DR+) při příjmu a její vývoj do 5. dne hospitalizace nepředvídá JIP mortalitu u heterogenní populace nemocných vyžadujících dlouhodobou intenzivní péči.

Klíčová slova: intenzivní péče – imunoparalýza – monocyty – APACHE II – prognóza

Abstract

Monocyte activation during the first days in the ICU and survival in a heterogeneous group of patients requiring long-term intensive care

Objective: To establish the predictive value of monocyte activation 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 activation of monocytes (Dr locus expression i.e. CD14+HLA-DR+) determined by flow-cytometry during the first 5 days of ICU stay. We study the relation of CD14+HLA-DR+ to ICU survival, type of admission (surgical, medical, trauma, CPR) and APACHE II.

Results: 147 patients were studied [M/F 106/41; mean age 63 (54; 73) years]. 123 survived their ICU stay (S) and 24 died (NS). APACHE II on admission was 27 (20; 32).

On day1 the CD14+HLA-DR+ was not different in S and NS [62% (45; 76) and 62.5% (42; 82) respectively; $p = 0.92$] and its trend from day 1 to day 5 did not differ either [delta CD14+HLA-DR+ 18%(5; 32) and 5% (-23; 35)%, respectively; $p = 0.19$]. Surgical patients had significantly lower CD14+HLA-DR+ on admission compared to medical and CPR patients ($p < 0.002$ and $p < 0.0002$ respectively). No correlation was found between CD14+HLA-DR+ and APACHE II on admission ($R = 0.015$, $p = 0.84$).

Conclusion: Monocyte activation (CD14+HLA-DR+) on admission to ICU and its trend until ICU day 5 do not predict ICU mortality in the heterogeneous population of long-term ICU patients.

Key words: intensive – immunoparalysis – monocytes – APACHE II – outcome

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 3, s. 170–174.

Úvod

Hledání parametrů, které předpovídají další průběh nemocných vyžadujících intenzivní péči, je důležité pro identifikaci ohroženého nemocného a přispívá k individuálnímu posouzení jeho prognózy. K tomu účelu byla testována řada parametrů. Zatímco věk není s prognózou jednoznačně spojován [1], pohlaví [2], obezita [3] a přítomnost komorbidit (jaterní a ledvinová selhání) prognózu ovlivňují [4–8]. Z fyziologických parametrů je největší pozornost věnována celkové i regionální hemodynamice [9, 10]. Z laboratorních parametrů byly testovány např. laktát a jeho dynamika po přijetí na JIP, pH žaludeční sliznice, metabolická acidóza, osmolalita, glykémie, troponin a řada dalších parametrů [11–17].

Kombinací parametrů, které mají predikční hodnotu vznikají různé skórovací systémy [18, 19]. Jejich největší význam je však spatřován ve stanovení prognózy, eventuálně ve srovnání kvality péče pro jednotlivé (diagnostické) skupiny nemocných, v predikci individuálního průběhu je však lze použít jen velmi omezeně.

Imunitní systém hraje rozhodující úlohu v patofyziologii kritické nemoci, a proto je mu v intenzivní péči věnována značná pozornost. Intenzivně je zkoumána funkce nespecifické buněčné imunity (monocyty, granulocyty), která stojí v samém počátku reakce organismu na příslušnou noxu (např. antigeny mikroorganismů, oxidační stres). Ke sledování aktivity imunitního systému a ke stanovení prognózy nemocných byla s různým úspěchem v klinických studiích použita celá řada parametrů – fagocytická schopnost [20], hladiny pro- i protizánětlivých cytokinů (IL-6, IL-8, IL-10) [21–26], aktivace či suprese některých buněčných subpopulací (např. subpopulace T lymfocytů Th1/Th2) [27].

Velká pozornost je věnována přetrvávající deaktivaci monocytů (CD14+), která je spojována s rizikem úmrtí [28–32], i když ne všechny studie toto potvrzují [33, 34].

Deaktivace monocytů je charakterizována jako neschopnost exprimovat HLA-DR lokus na povrchu buňky – u septických nemocných je imunoparalýza definována hodnotou $CD14+HLA-DR+ < 30\text{--}40\%$, i když některé studie nacházejí negativní dopad i vyšších hodnot – 60% [29–30, 35].

V naší studii jsme si položili otázku, zda sledování imunologického profilu u nemocných přijatých na JIP přispívá ke stanovení prognózy (přežití) pobytu na JIP. V této práci analyzujeme hodnoty $CD14+HLA-DR+$ při přijetí na JIP a jejich vývoj v průběhu prvních 5 dnů hospitalizace (tj. změnu mezi 1. a 5. dnem hospitalizace) a dále jejich souvislost se skórovacím systémem APACHE II při přijetí.

Pacienti a metoda

Studie byla odsouhlasena místní etickou komisí

a souhlas se studií nebyl od nemocných vyžadován. Nemocní, u kterých ranní vizita první den hospitalizace (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 až do konce hospitalizace na JIP nabírán imunologický profil. Imunologické vyšetření nebylo možné provést o víkendech, proto jsme provedli 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 (2,7ml SARDSTED zkumavka) byla 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.

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, stavy 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, $p < 0,05$ jsme považovali za signifikantní.

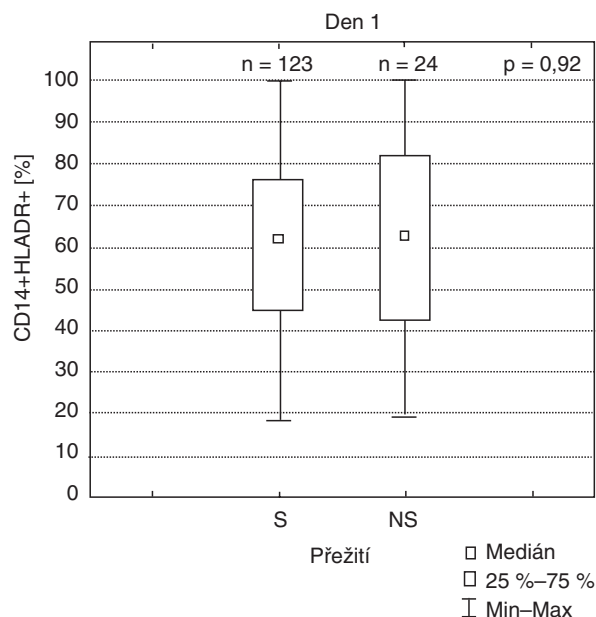
Výsledky

Od října 2004 do května 2006 bylo do studie zařazeno celkem 147 nemocných (106 mužů a 41 žen; průměrný věk 63 let (rozmezí 54–73 let). Sto dvacet tři nemocných bylo z JIP propuštěno (přeživší: S – survivors) a dvacet čtyři na JIP zemřelo (NS – non-survivors). APACHE II při přijetí bylo 27 (20; 32) a bylo významně nižší u přeživších než u zemřelých – 26 (20; 32) a 30,5 (24; 35,5); $p < 0,05$.

V den D1 se $CD14+HLA-DR+$ u přeživších a později zemřelých nelišilo – S: 62 % (45; 76) a NS 62,5 % (42; 82); $p = 0,92$ – graf 1. U 29 nemocných (5 NS = 17 %) byla diagnostikována imunoparalýza – tj. $CD14+HLA-DR+ < 40\%$, u 67 nemocných (11 NS = 16 %) byla hodnota $CD14+HLA-DR+$ mezi 40–70 % (tzv. šedá zóna imunokompetence) a 51 nemocných (8 NS = 16 %) bylo plně imunokompetentních

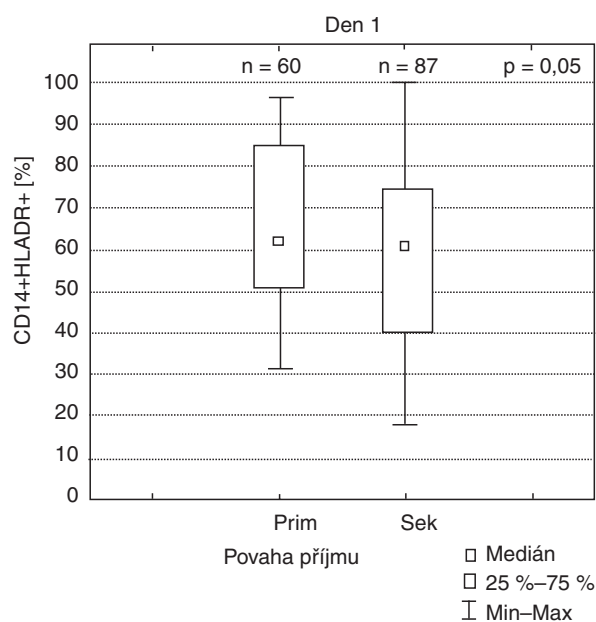
(CD14+HLA-DR+ > 70 %). S a NS se nelišili ve stratifikaci pásem imunokompetence ($p = 0,98$).

Sekundární příjmy ($n = 87$) měly signifikantně nižší CD14+HLA-DR+ hodnoty než primární příjmy ($n = 60$) – 58 % (40; 74) vs 65 % (51; 85); $p = 0,016$ – viz graf 2.

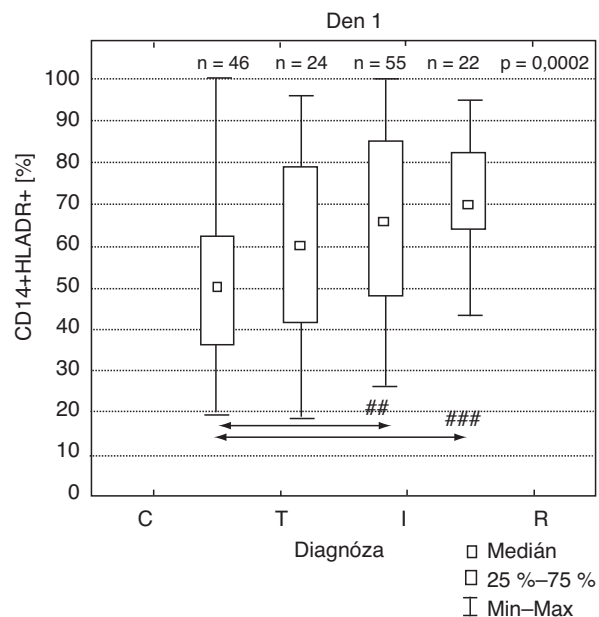


Graf 1. Porovnání CD14+HLA-DR+ v D1 u přeživších a zemřelých
Legenda: S – přeživší; NS – zemřelí

Sekundární příjmy byly významně starší než primární – 67 let (56; 73) a 58 let (47; 70); $p = 0,003$. Naopak APACHE II bylo signifikantně nižší u sekundárních příjmů – 26 (19; 31) ve srovnání s primárními – 30 (22; 35); $p = 0,03$.



Graf 2. Porovnání CD14+HLA-DR+ v D1 u primárních a sekundárních příjmů na JIP
Legenda: Prim – primární příjmy; Sek = sekundární příjmy



Graf 3. Porovnání CD14+HLA-DR+ v D1 mezi nemocnými podle povahy příjmu

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

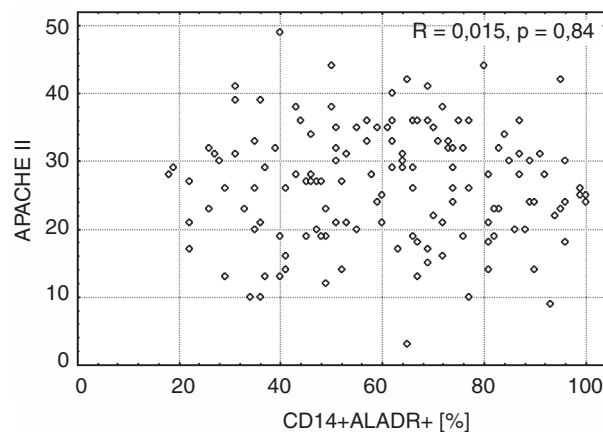
$p = 0,0012$

$p = 0,00012$

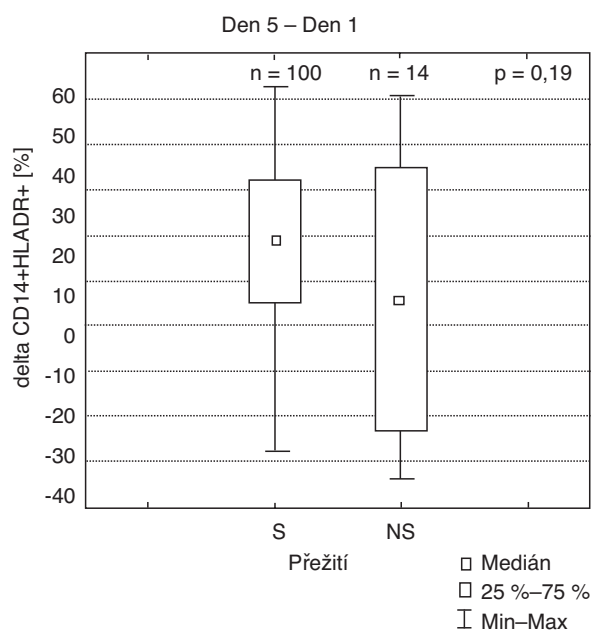
Nalezli jsme signifikantní rozdíly v CD14+HLA-DR+ v jednotlivých podskupinách nemocných – chirurgičtí ($n = 46$): 49 % (36; 62); traumatologičtí ($n = 24$): 60 % (41; 79); interní ($n = 55$): 67 % (48; 85) a nemocní po KPR ($n = 22$): 69 % (64; 82); $p = 0,0002$ – graf 3. Chirurgičtí nemocní měli významně nižší CD14+HLA-DR+ ve srovnání s interními a po KPR ($p = 0,0012$ a $p = 0,00012$).

V D1 hodnoty CD14+HLA-DR+ a APACHE II nekorelovaly ($r = 0,015$, $p = 0,84$) – graf 4. Žádnou závislost jsme nenašli ani v jednotlivých podskupinách nemocných.

Z původních 147 nemocných bylo 23 přeloženo a 10 zemřelo před monitorováním v D5 – tzn. vyšetření jsme v D5 provedli u 114 nemocných (77 % zařazených pacientů).



Graf 4. Porovnání CD14+HLA-DR+ v D1 s APACHE II při přijetí



Graf 5. Porovnání vývoje CD14+HLA-DR+ mezi D1 a D5 u přeživších a zemřelých

Legenda: S – přeživší; NS – zemřelí; deltaCD = CD14+HLA-DR+ v D5 – CD14+HLA-DR+ v D1.

Vývoj CD14+HLA-DR+ se mezi D1 a D5 u přeživších a později zemřelých nelišil – delta CD14+HLA-DR+ byla u S 18 % (5; 32) a u NS 5 % (-23; 35), $p = 0,19$ – graf 5.

Přeživší a zemřelí se také nelišili ve změně stratifikace podle imunokompetence ($p = 0,43$).

Diskuse

V naší studii jsme neprokázali, že při příjmu na JIP má CD14+HLA-DR+ predikční význam ve smyslu předpovědi mortality na JIP na rozdíl od APACHE II. Rovněž vývoj CD14+HLA-DR+ v prvních 5 dnech se u přeživších a zemřelých neliší. Chirurgičtí nemocní přijímaní na naší JIP mají signifikantně nižší hodnoty CD14+HLA-DR+ při příjmu nezávisle na tom, jde-li o primární či sekundární příjem. Imunoparalýza je při příjmu na JIP přítomna již u významného počtu nemocných (17 %).

Tyto výsledky nepodporují práce jiných autorů, kde přetrvávající nízké hodnoty CD14+HLA-DR+ znamenaly vyšší riziko úmrtí [28–30]. Také česká retrospektivní studie u nemocných se SIRS a sepsí prokázala významně nižší expresi CD14+HLA-DR+ u nemocných se sepsí ve srovnání s nemocnými se SIRS, navíc později zemřelí měli významně nižší expresi než přeživší při posledním vyšetření, které bylo k dispozici [31]. Tyto studie však byly provedeny u septických nemocných na rozdíl od naší heterogenní populace nemocných na JIP. Skutečně u některých diagnostických skupin (kardiochirurgie, traumata) nebyl predikční význam CD14+HLA-DR+ prokázán [33, 34].

V naší studii jsme stanovili frekvenci náběrů po 5

dnech. Denní sledování by samozřejmě lépe zachytilo dynamiku imunologické odpovědi tak, jak tomu bylo např. v Nierhausově studii [29]. Kompromis ve frekvenci imunologických vyšetření jsme museli zvolit z kapacitních a finančních důvodů. Nemyslíme si však, že by vyšší frekvence náběrů významně ovlivnila naše výsledky, obdobný kompromis je v designu těchto studií obvyklý [30].

Abychom zařadili dostatečný počet nemocných, tolerovali jsme úvodní náběr i v D2, pokud v D1 nebyl proveden (sobotní příjmy na JIP, opomenutí v D1). Tato odchylka od protokolu však výsledky neovlivnila, neboť se CD14+HLA-DR+ u nemocných přijatých v D1 a D2 nelišily – 64 % (44; 81) a 60 % (47; 73); $p = 0,47$. Provedení imunologického odběru v časovém intervalu D4–6 považujeme ze stejných důvodů také za homogenní. Velkou výhodou imunologického vyšetření bylo naopak zpracování a vyhodnocení všech laboratorních výsledků pouze jedním zkušeným pracovníkem.

Sekundární příjmy na JIP měly signifikantně nižší CD14+HLA-DR+ ve srovnání s nemocnými přijímanými přímo na JIP z terénu. Je to logické, u těchto nemocných zřejmě onemocnění v těžší formě probíhalo již delší dobu.

Chirurgičtí nemocní – primární i sekundární příjmy – měli signifikantně nižší CD14+HLA-DR+ ve srovnání s ostatními skupinami nemocných. Tento fakt si vysvětlujeme tak, že zatímco velký chirurgický výkon (= indikace k přijetí na JIP ARK) vždy vede k depresi imunity, u interních nemocných jde o větší spektrum diagnóz, které různě imunitu ovlivňují. Traumata i stavy po KPR jsou děje, které vznikají náhle, a porucha imunity není u nich při příjmu ještě vyjádřena.

APACHE II je získáno retrospektivním zadáváním dat dvěma zkušenými sestrami na JIP do registru. Hodnoty považujeme za věrohodné, naše data se neliší od ostatních JIP, které data do registru zadávají.

Závěr

CD14+HLA-DR+ exprese při přijetí a v průběhu prvních 5 dnů u heterogenní skupiny nemocných na JIP, u kterých je předpoklad dlouhodobější hospitalizace, nekoreluje s APACHE II při přijetí a nelze podle ní předpovědět přežití na JIP.

Literatura

1. Demoule, A., Cracco, C., Lefort, Y., Ray, P., Derenne, J. P., Similowski, T. Patients aged 90 years or older in the intensive care unit. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2005, 60, p. 129–132.
2. Reinikainen, M., Niskanen, M., Uusaro, A., Ruokonen, E. Impact of gender on treatment and outcome of ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2005, 49, p. 984–990.
3. Peake, S. L., Moran, J. L., Ghelani, D. R., Lloyd, A. J., Walker, M. J. The effect of obesity on 12-month survival following admission to intensive care: A prospective study. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2929–2939.

4. **du Cheyron, D., Bouchet, B., Parienti, J. J., Ramakers, M., Charbonneau, P.** The attributable mortality of acute renal failure in critically ill patients with liver cirrhosis. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, p. 1693–1699.
5. **Christmas, A. B., Wilson, A. K., Franklin, G. A., Miller, F. B., Richardson, J. D., Rodriguez, J. L.** Cirrhosis and trauma: a deadly duo. *Am. Surg.*, 2005, 71, p. 996–1000.
6. **Lima, E. Q., Dirce, M. T., Castro, I., Yu, L.** Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. *Ren. Fail.*, 2005, 27, p. 547–556.
7. **Norena, M., Wong, H., Thompson, W. D., Keenan, S. P., Dodek, P. M.** Adjustment of intensive care unit outcomes for severity of illness and comorbidity scores. *J. Crit. Care*, 2006, 21, p. 142–150.
8. **Bagshaw, S. M., Mortis, G., Doig, C. J., Godinez-Luna, T., Fick, G. H., Laupland, K. B.** One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: a population-based assessment. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006, 48, p. 402–409.
9. **Poeze, M., Solberg, B. C., Greve, J. W., Ramsay, G.** Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 2494–2500.
10. **Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S. et al.** Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, p. 1368–1377.
11. **Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Knoblich, B. P. et al.** Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 1637–1642.
12. **Suistomaa, M., Ruokonen, E., Kari, A., Takala, J.** Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions. *Shock*, 2000, 14, p. 8–12.
13. **Friedman, G., Berlot, G., Kahn, R. J., Vincent, J. L.** Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 1995, 23, p. 1184–1193.
14. **Husain, F. A., Martin, M. J., Mullenix, P. S. et al.** Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am. J. Surg.*, 2003, 185, p. 485–491.
15. **Holtfreter, B., Bandt, C., Kuhn, S. O. et al.** Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2006, 50, p. 970–977.
16. **Bochicchio, G. V., Salzano, L., Joshi, M. et al.** Admission preoperative glucose is predictive of morbidity and mortality in trauma patients who require immediate operative intervention. *Am. Surg.*, 2005, 71, p. 171–174.
17. **King, D. A., Codish, S., Novack, V., Barski, L., Almog, Y.** The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study. *Crit. Care*, 2005, 9, p. R390–395.
18. **Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*, 1985, 13, p. 818–829.
19. **Moreno, R. P., Metnitz, P. G., Almeida, E. et al.** SAPS 3 – from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, p. 1345–55.
20. **McCallion, K., McAuley, D. F., Harkin, D. W. et al.** Phagocyte priming as a prognostic indicator in the intensive care unit. *J. Trauma*, 2003, 55, p. 1089–1094.
21. **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.
22. **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.
23. **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.
24. **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.
25. **Stimac, D., Fistic, 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.
26. **Friedland, J. S., Porter, J. C., Daryanani, S. et al.** Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 1996, 24, p. 1775–1781.
27. **Spolarics, Z., Siddiqi, M., Siegel, J. H. et al.** Depressed interleukin-12-producing activity by monocytes correlates with adverse clinical course and a shift toward Th2-type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 1722–1729.
28. **Nierhaus, A., Schneider, C. G., Frings, D. et al.** Sequential assessment of immune function in SIRS and sepsis: monocyte function, severity and outcome. *Intensive Care Med.*, 2001, 27, S2, p. S199.
29. **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.
30. **Monneret, G., Lepape, A., Voirin, N. et al.** Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.*, 2006, 32, p. 1175–1183.
31. **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.
32. **Monneret, G., Finck, M. E., Venet, F. et al.** The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol. Lett.*, 2004, 95, p. 193–198.
33. **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.
34. **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.
35. **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.

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

Došlo 16. 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