



Infekcija i inflamacija u sepsi

Infection and inflammation in sepsis

Maja Šurbatović*, Nikola Filipović*, Zoran Slavković*, Sonja Radaković†

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju,

†Institut za preventivnu medicinu, Beograd

Ključne reči:

infekcija; zapaljenje, medijatori; sepsa; citokini; interleukini; faktor nekroze tumora-alfa.

Key words:

infection; inflammation mediators; sepsis; cytokines; interleukins; tumor necrosis factor-alpha.

Uvod

Sepsa je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika u jedinicama intenzivne terapije (JIT). Svakog dana širom sveta od sepe umire 1 400 bolesnika u JIT¹. Razumljiva je stoga velika potreba kliničara – istraživača da se sprovođenjem različitih istraživanja što više približe ključnim mehanizmima patofiziologije i terapije ovog kompleksnog sindroma.

Zbog poboljšanja kvaliteta i komparabilnosti rezultata i metodologije kliničkih istraživanja sepe, definicije infekcija koje se javljaju kod bolesnika u JIT treba da budu široko prihvaćene i usaglašene. Međunarodni forum za sepsu (*International Sepsis Forum* – ISF) formulisao je definicije infekcija koje su predviđene za korišćenje u kliničkim istraživanjima sepe sa tendencijom da budu maksimalno specifične i da na najmanju meru svedu lažno pozitivne rezultate². Učesnici foruma fokusirali su se na šest najčešćih kategorija infekcije: pneumonije, infekcije u sistemske cirkulaciji (uključujući i infektivni endokarditis), sepe povezane sa intravaskularnim kateterima, intraabdominalne infekcije, urosepe i infekcije hirurške rane.

Pneumonije

Kod bolesnika u JIT najvažnija i najčešća je pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom (*Ventilator-Associated Pneumonia* – VAP). Definitivna dijagnoza VAP može da se postavi tek kada se dobiju rezultati mikrobiološke kulture, a ta informacija je vrlo retko dostupna pri prvoj evaluaciji bolesnika kada se razmatra etiologija sepe. Zbog toga je definicija dizajnirana tako da se korišćenjem kliničkih kriterijuma poveća verovatnoća da bolesnik ima respiratornu infekciju, ali se inicijalna dijagnoza pneumonije može modi-

fikovati kada mikrobiološki podaci budu dostupni. Na osnovu ovih podataka pneumonija može biti klasifikovana *post hoc* na sledeći način: mikrobiološki potvrđena ili definitivna (prisustvo infiltrata na radiografskoj slici grudnog koša i izolacija plućnog patogena iz sadržaja donjih respiratornih puteva), verovatna (klinički prisutna sa abnormalnom radiografskom slikom grudnog koša, ali bez mikrobiološke potvrde) i moguća (abnormalna radiografska slika grudnog koša nejasnog uzroka, sa malom ili umerenom kliničkom sumnjom na pneumoniju, ali sa mikrobiološkim kriterijumima definitivne ili verovatne pneumonije). Predloženo je da se u klinička istraživanja sepe mogu uključiti bolesnici sa klinički evidentnom pneumonijom, a da dizajn istraživanja omoguću da se mikrobiološki status evidentira kasnije. Za dijagnozu pneumonije³ potrebno je da klinički plućni skor infekcije (*Clinical Pulmonary Infection Score* – CPIS) bude ≥ 6 .

Infekcije u sistemske cirkulaciji

Infekcije u sistemske cirkulaciji (*bloodstream infections* – BSI) odgovorne su za 30–40% slučajeva teške sepe i septičkog šoka. Smatra se da je incidencija BSI kao uzroka teške sepe bolesnika u bolničkim uslovima zbog toga što se hemokulture često određuju kod pacijenata koji primaju antibiotike širokog spektra. Infekcije u sistemske cirkulaciji mogu se podeliti na: primarne (nepoznatog porekla kod bolesnika bez identifikovanog fokusa infekcije i BSI vezane za intravaskularne katetere) i sekundarne (prouzrokovane mikroorganizmom vezanim za infekciju na nekom drugom mestu).

Infekcije povezane sa intravaskularnim kateterima

Dijagnoza infekcije povezane sa intravaskularnim kateterima (*catheter related infections* – CRI) često se postavlja

isključivanjem drugih mogućnosti bar u početku, pošto je definitivna dijagnoza moguća tek nakon dobijanja mikrobiološke potvrde (tj. 24–48 časova od pojave kliničke sumnje na CRI) zajedno sa potvrđenim odsustvom drugih izvora. Klinička verovatnoća za CRI raste sa dužinom primene, naročito ako je kateter plasiran i nalazi se u krvnom sudu ≥ 7 dana. Neophodno je uzeti uzorak za mikrobiološku analizu i iz centralne i iz periferne vene, kao i sa vrha intravaskularnog katetera ako je indikovano njegovo uklanjanje. Većina CRI se javlja bez lokalnih simptoma (na mestu plasiranja katetera).

Intraabdominalne infekcije

Intraabdominalne infekcije čine vrlo heterogenu grupu infektivnih procesa kojima je zajedničko anatomsko poreklo. Smatraju se dvokompartimentnim infekcijama – prvi kompartiment je fokus infekcije, a drugi je rezultat prisustva guste mikrobne flore u gastrointestinalnom traktu. Primarni ili spontani bakterijski peritonitis se definiše kao mikrobna infekcija peritoneumske tečnosti u odsustvu gastrointestinalne perforacije, apscesa ili druge lokalizovane infekcije u gastrointestinalnom traktu. Sekundarni peritonitis je mikrobna infekcija peritoneumskog prostora koja prati perforaciju, formiranje apscesa, ishemičku nekrozu ili penetrantnu povredu intraabdominalnih organa. Tercijerni peritonitis se definiše kao perzistentna ili rekurentna intraabdominalna inflamacija koja se javlja ≥ 48 časova nakon naizgled uspešno lečenog primarnog ili sekundarnog peritonitisa. Nalaz pozitivne kulture iz intraabdominalno postavljenih drenova ne znači da postoji intraabdominalna infekcija.

Urosepsa

Urosepsa kod kritično obolelih je najčešće povezana sa plasiranjem urinarnog katetera. Studije su pokazale da će se kod 50% bolesnika sa plasiranim urinarnim kateterom duže od pet dana razviti bakteriurija ili kandidurija. Ono što je naročito važno jeste da „nema“ (asimptomatska) bakteriurija predstavlja veliki rezervoar rezistentnih mikroorganizama⁴.

Infekcija kože i mekih tkiva

Infekcije kože i mekih tkiva koje su bitne za bolesnike u JIT mogu se podeliti na hirurške i nehirurške. Infekcija hirurškog polja, po definiciji, nastaje u roku od 30 dana nakon operativnog zahvata i javlja se na mestu hirurške intervencije. Od nehirurških infekcija treba pomenuti celulitis i nekrotizirajući fasciitis jer mogu biti povezani sa sepsom i septičkim šokom.

Sepsa

Sepsa se definiše kao sistemski odgovor organizma na invazivnu infekciju. Smatra se teškom ako dovodi do disfunkcije organa; kada ta disfunkcija ugrozi oksigenaciju tkiva razvija se septički šok. Osim eradikacije infektivnog fokusa antibioticima i/ili hirurškim putem, terapija je uglavnom suportivna.

Povećan rizik od mortaliteta obolelih od sepse javlja se rano i traje godinama. Podaci iz pet velikih multicentarskih studija novih lekova u terapiji sepse pokazuju da stopa mortaliteta placebom lečenih bolesnika raste od 4% nakon 24 sata na 9% nakon tri dana i na 16% krajem prve nedelje. Nakon 28 dana stopa mortaliteta iznosila je oko 30%⁵. Srednji životni vek preživelih od sepse manji je za četiri godine⁶. Stopa mortaliteta u sepsi nakon 28 dana može dostići 47%, a ako se izdvoje bolesnici sa težom sepsom po skor sepsa Elebutea i Stonera stopa mortaliteta rapidno raste do 90%⁷.

Bolesnici tokom sepse prolaze kroz različite stadijume bolesti, u svakom od njih dominira ili pro- ili antiinflamatorni proces. Zbog toga određivanje stadijuma sepse može biti korisno za identifikovanje medijatora inflamatornog odgovora na koji treba terapijski delovati ili inhibicijom ili pojačavanjem dejstva. U nekim slučajevima, kada štetni efekti leukocita premašuju njihovu efikasnost u ubijanju mikroorganizama, inhibitorne strategije su terapijski korisne. Primer za ovaj scenario je bakterijski meningitis, gde brza sekvencijacija neutrofila u mozgu dovodi do ireverzibilnog oštećenja tkiva i smrti. Međutim, inhibisanje funkcije leukocita je štetno kada su oni neophodni za kontrolu lokalne ili sistemske infekcije. Odgovor organizma na infekciju obuhvata oštećenje endotela, aktivaciju sistema koagulacije, povećanu adheziju leukocita, hiperpermeabilnost i vazodilataciju krvnih sudova⁸.

Definicije inflamatornih i infektivnih procesa iz 1992. godine⁹ u kliničkoj praksi su se pokazale korisnim, ali se na osnovu njih nije mogao utvrditi stadijum bolesti. Zbog toga je primenjen novi pristup sličan TNM (Tumor, Nodus, Metastaza) sistemu klasifikacije malignih tumora. Klasifikacija sepse po tom principu – akronim je PIRO – omogućava stratifikaciju obolelih na osnovu Predispozicije (genetska varijabilnost, komorbiditet, stanje bolesnika pre nastanka sepse), prirode i jačine Insulta (infekcija, trauma), prirode i jačine Reakcije organizma na insult i stepena konkomitantne Organske disfunkcije¹⁰. Po analogiji sa TNM sistemom, prisustvo disfunkcije organa u sepsi je slično prisustvu metastaza kod maligne bolesti. Vrednost PIRO modela ogleda se u činjenici da se na osnovu njega može razlikovati morbiditet koji je posledica infekcije od morbiditeta koji potiče od odgovora organizma na infekciju. Terapijske intervencije koje modulišu inflamatorni odgovor mogu umanjiti sposobnost ograničavanja infekcije; takođe intervencije čija je meta infekcija neće biti korisne ako je morbiditet rezultat inflamatornog odgovora organizma.

Inflamatorni odgovor u sepsi

Sinhronizacija imunskog i inflamatornog odgovora zavisi od komunikacije između ćelija solubilnih molekula koji se generički nazivaju citokini, a obuhvataju hemokine, interleukine (IL) kojih do sada ima preko 18, faktore rasta i interferone (IFN). To su niskomolekulski sekretovani proteini koji regulišu intenzitet i trajanje imuno/inflamatornog odgovora. Citokini su intercelularni glasnici koji modulišu mnoge biološke odgovore i deluju na različite tipove ćelija (pleiotropizam – jedan citokin ima efekte na različite ćelije), takođe pokazuju fenomen – preklapanja redundance (više

citokina ima isti efekat). Imaju prolazno dejstvo i malu molekulska masu – između 8 i 30 kD. Receptori za citokine pokazuju vrlo visok afinitet za svoje ligande (10^{-9} do 10^{-12} M), a biološki efekat se javlja i pri vrlo niskoj okupiranosti receptora (< 5%). Citokini su visoko aktivni pri vrlo niskim koncentracijama (pikomolarnim ili manjim), kao ligandi se vezuju za ćelijske površinske receptore visokog afiniteta, proizvode promene u transkripciji RNK i sintezi proteina. Oni imaju višestruke efekte na rast i diferencijaciju čitavog niza tipova ćelija sa značajnim preklapanjem efekata. Interakcija se može dogoditi u kaskadnom sistemu u kojem jedan citokin indukuje drugi, preko modulacije receptora drugog citokina i preko ili sinergizma ili antagonizma dva citokina koja deluju na istu ćeliju.

Termin citokin se primenjuje na rastući broj proteina ili glikoproteina (trenutno više od 250) koji služe kao hemijski glasnici između ćelija, koji stimulišu ćelijski rast i diferencijaciju, reparaciju tkiva i remodelovanje i regulaciju imunskog odgovora. U urođenom imunskom odgovoru efektorne citokine proizvode uglavnom mononuklearni fagociti i ćelije prirodne ubice (NK ćelije); s druge strane, većinu citokina u adaptivnom, stečenom imunskom odgovoru proizvode aktivisani T limfociti. U urođenom imunitetu, mikrobnii produkti, kao što su lipopolisaharid (LPS) ili prokariotska DNK, ili virusni produkti, direktno stimulišu mononukleusne fagocite da sintetišu i oslobađaju citokine. Citokini koji potiču iz T ćelija primarno su odgovor na specifično prepoznavanje stranih antigena.

Citokine ne treba smatrati ključnim stimulatorima ili inhibitorima rasta niti da im je dejstvo isključivo pro- ili antiinflamatorno. Njihova specifična dejstva zavise od stimulusa, tipa ćelije i prisustva drugih medijatora i receptora. Tip i broj receptora na ćelijskoj površini određuje sposobnost interleukina da kontroliše funkciju ćelije. Jedan od mehanizama kontrole ćelijske funkcije preko receptora je menjanje afiniteta za ligand. Pri različitim koncentracijama ligandi se vezuju za različite receptore i indukuju različite funkcije ćelije. Promena konformacije receptora ili internalizacija liganda sa receptorom mogu same po sebi regulisati transdukciju signala.

Citokini se razlikuju od klasičnih endokrinih hormona u sledećem: proizvode ih mnogi tipovi ćelija, a ne organi, primarno se stvaraju *de novo*, u odgovoru na stimulus, nije dokazana njihova značajna uloga u normalnoj homeostazi, često se indukuju u odgovoru na egzogene (ne endogene) simule i imaju autokrine i parakrine efekte. Biološke aktivnosti citokina se odvijaju preko interakcije sa specifičnim ćelijskim receptorima. Identifikovani su solubilni citokinski receptori koji se takmiče sa membranski vezanim receptorima i tako regulišu citokinske signale.

Jedan od bioloških markera za diferencijaciju inflamacije od inflamacije zbog infekcije je prokalcitonin (PCT)¹¹. Jedna od najnovijih studija je pokazala da PCT može biti koristan pokazatelj za usmeravanje antibiotske terapije kod respiratornih infekcija. Poređena je grupa bolesnika kod koje su se antibiotici primenjivali rutinski i grupa kod koje je antibiotska terapija usmeravana prema vrednostima PCT. Serumski nivo PCT niži od 0,1 ng/ml je smatran indikatorom odsu-

stva infekcije i tada je prekidana antibiotska terapija. Upotreba PCT kao vodiča smanjila je upotrebu antibiotika za 50%¹².

Konvencionalni modeli patogeneze sepse polaze od pretpostavke da su mikroorganizmi ili njihovi produkti uvek štetni po organizam. Nasuprot tome, iz perspektive evolutivnog procesa, interakcija mikroba i organizma može biti simbiotska, pri čemu je bolest rezultat poremećenog uzajamno korisnog stanja homeostaze. LPS iz gram-negativnih bakterija je prototip okidača sepse i meta za razvoj novih terapijskih procedura. Biološki mehanizmi koji su u osnovi prepoznavanja i odgovora organizma na LPS karakterističniji su za hormone nego za toksine. Svi sisari imaju endogene rezerve LPS-a, proteine nosače, ćelijski receptorski kompleks i mehanizme kojima se specifično antagonizuje odgovor na LPS. Poremećaj bilo koje komponente ovog kompleksnog sistema ugrožava odbranu organizma od infekcije egzogenim mikroorganizmima. Neki istraživači smatraju da je LPS i endotoksin i egzohormon¹³. U nedavnom prospektivnom multicentarskom istraživanju cilj je bio da se utvrdi prevalencija endotoksemije kod kritično obolelih i proceni korelacija endotoksemije u momentu prijema u JIT i sepse. Pokazalo se da je 60% svih bolesnika imalo povećane nivoe endotoksina, a ipak je manje od 10% imalo infekciju koja se mogla identifikovati mikrobiološkim kulturama. Nivoi endotoksina bili su povećani kod većine bolesnika kod kojih se razvila teška sepsa bez obzira na tip uzročnika¹⁴.

Detekcija mikrobnih produkata (LPS i bakterijska DNK) markera aktivisane inflamacije (PCT, citokini), markera poremećenog odgovora organizma (smanjena ekspresija humanog leukocitnog antigena DR-HLA-DR na monocitima) potpuno se uklapaju u novi PIRO sistem¹⁵.

Koliko je kaskada inflamatornih medijatora kod sepse kompleksna pokazuje i činjenica da terapijski postupak koji je neophodan kao životno spašavajuća mera kod vitalno ugroženih, kao što je mehanička ventilacija, može dodatno pojačati inflamaciju. Do toga dolazi zato što mehanička ventilacija, ako se primenjuje neadekvatno, različitim mehanizmima indukuje sintezu citokina u plućima koji se zatim prelivaju u sistemsku cirkulaciju i mogu dovesti do sindroma multiple organske disfunkcije (MODS) što je praćeno visokim mortalitetom¹⁶. Zbog toga je skovan još jedan akronim – VASI (*Ventilator-Associated Systemic Inflammation*)¹⁷. Po hipotezi dva udara (*two-hit hypothesis*), neadekvatna mehanička ventilacija bi bila drugi udar koji dovodi do inflamatorne reakcije samo u prisustvu već postojeće inflamacije (prvi udar)^{18, 19}.

Jedna od najvažnijih komponenti imunskog sistema su monociti (mononuklearni fagociti). Kada migriraju u tkiva diferenciraju se u makrofage. Tokom infekcije oni su glavne efektorne ćelije urođenog imunskog odgovora zbog kapaciteta za ingestiju mikroba. Makrofagi takođe doprinose stečenom (adaptivnom) imunskom odgovoru kao antigenprezentujuće ćelije. U sepsi, mikrobnii produkti su snažni modulatori funkcije makrofaga. Nakon aktivacije LPS-om, tkivni (rezidentni) makrofagi proizvode velike količine proinflamatornih citokina. Nasuprot tome, tokom sepse, monociti iz periferne krvi izvor su citokina u određenom ograničenom periodu²⁰.

Posle inicijalne proinflamatorne faze, kod kritično obolelih često dolazi do imunosupresije. Nekoliko termina opisuje ovo stanje: monocitna anergija, deaktivacija, reprogramiranje. U ovom stanju, bolesnici su podložni sekundarnim infekcijama koje su opasne po život. Međutim, poznato je da teška sepsa i septički šok, sami po sebi, mogu indukovati anergiju monocita. Postavlja se pitanje da li anergija monocita olakšava diseminaciju bakterija ili, nasuprot tome, bakterijske infekcije prouzrokuju anergiju monocita, tj. da li je anergija monocita uzrok ili posledica. Funkcionalno testiranje je najbolji način da se detektuje anergija monocita pošto direktno meri kapacitet monocita da odgovori na imunski stimulus. Disfunkcija monocita se manifestuje kroz smanjen kapacitet za stvaranje inflamatornih citokina u odgovoru na bakterijske produkte (na pr. LPS), smanjenu fagocitnu aktivnost i kapacitet za prezentaciju antigena^{21, 22}. Apoptoza može biti jedan od mehanizama deaktivacije monocita pošto je pojačana apoptoza uočena u perifernoj krvi bolesnika sa sepsom²³.

Pouzdan marker anergije monocita je smanjena ekspresija humanog leukocitnog antigena – DR (mHLA-DR). Nivo ekspresije mHLA-DR smatra se prediktorom septičkih komplikacija nakon traume, hirurške intervencije ili pankreatitisa. Nizak nivo ekspresije mHLA-DR postoji kod bolesnika kod kojih se razvijaju infektivne komplikacije. Nivo mHLA-DR se normalizuje u roku od nedelju dana kod bolesnika koji se oporave bez komplikacija. Smanjenje mHLA-DR pozitivno korelira sa mortalitetom, naročito ako perzistira tokom vremena²⁴. Na primer, nizak nivo ekspresije mHLA-DR (< 40%) u toku pet dana nakon prijema u JIT pozitivno je korelisao sa smrtnim ishodom dok su se vrednosti mHLA-DR kod preživelih progresivno povećavale posle prvih dana²⁵. Kada se istraživanje fokusira na bolesnike sa septičkim šokom, a sa prethodno neizmenjenom imunskom funkcijom i kada se oni prate prvih nekoliko sati, evidentira se ekspresija mHLA-DR iznad 70% (normalne vrednosti: > 80%) a onda dolazi do pada na vrednosti < 20% u sledećih nekoliko dana. Pošto se smatra da su monociti kod ove subpopulacije bolesnika prethodno bili normalni, ovo smanjenje ekspresije mHLA-DR smatra se posledicom infekcije²². Kada se u eksperimentnom modelu tolerancije na endotoksin koriste ljudski monociti, prethodno podvrgnuti dejstvu endotoksina, oni nakon toga postaju hiporesponsivni na dodatni bakterijski stimulus, ne sintetišu tumor nekroze faktor (TNF)- α , a smanjenje je ekspresija HLA-DR. Može se zaključiti da bakterijska stimulacija, sama po sebi, dovodi do izražene anergije monocita²⁶. Dakle, anergija monocita je i uzrok i posledica infekcije. Zbog toga su najnovija istraživanja usmerena na mogućnost farmakološki indukovane elevacije ekspresije HLA-DR u terapijske svrhe^{27, 28}.

Nekada se smatralo da je antiinflamatorni odgovor, odnosno sinteza i izlučivanje anti-inflamatornih Th2 citokina u sistemsku cirkulaciju (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome* – CARS), odbrambeni mehanizam kojim se organizam brani od nekontrolisane proinflamatorne reakcije na insult (infekciju). Međutim, mnoga istraživanja su pokazala da su povećane koncentracije antiinflamatornih citokina (IL-10, IL-1ra) prediktori teže sepse i smrtnog ishoda^{29, 30}.

TNF- α se smatra proksimalnim proinflamatornim citokinom u kaskadi sepse^{31, 32}. Deluje sinergistički sa IL-1, sa značajnim kapacitetom da, kada izmakne kontrolnim mehanizmima, izazove oštećenje vitalnih organa i dovede do MODS-a. Medijator je disfunkcije srca u sepsi³³. Jedan je od citokina koji su najviše proučavani sa aspekta mogućnosti predviđanja težine i ishoda sepse^{34, 35}. Različiti rezultati su dobijeni zbog velikih inter- i intraindividualnih razlika u koncentraciji TNF- α . Citokini su parakrini agensi, što znači da deluju lokalno u različitom tkivu gde se produkuju. Ta produkcija citokina delom zavisi, od blizine mesta gde je delovao stimulus koji je izazvao oštećenje. Postoji trend koji sugerise da se koncentracija citokina povećava sa veličinom oštećenja. Međutim, teško je korelisati koncentraciju određenog citokina u plazmi sa ukupnom ekstenzivnošću oštećenja tkiva u kliničkim istraživanjima. Teškoća u nalaženju korelacije javlja se zbog toga što su citokini komponente autokrinog i parakrinog sistema čija je funkcija da signalizira lokalno prisustvo inflamacije susednom tkivu. Takođe, ovi medijatori imaju kratak poluživot. Evidentno je da su u različitim studijama odnosi aktivnosti citokina u serumu bolesnika sa težinom i ishodom sepse nekonzistentni i varijabilni. Do ovoga mogu dovesti inherentni faktori vezani za sam organizam, vreme uzimanja uzoraka u odnosu na nastanak sepse, varijabilni stepeni težine sepse, veoma izražene interindividualne varijacije (genski polimorfizam)³⁶ i metode merenja koncentracije citokina. Osim toga treba imati u vidu sinergizam i antagonizam citokina³⁷. Odsustvo detektabilnih koncentracija citokina u perifernoj krvi ne isključuje lokalnu produkciju u inflamisanom organu sa povremenim prelivanjem u sistemsku cirkulaciju.

Interleukin (IL)-8 je klasičan hemokin što znači da je odgovoran za indukciju hemotakse odnosno usmerene migracije ćelija (naročito neutrofila) na mesto inflamacije, dakle deluje proinflamatorno. IL-8 je jedinstven po tome što se može sintetisati rano u toku inflamatornog odgovora, ali će perzistirati u dužem periodu, čak danima i nedeljama. Po tome, ovaj citokin je potpuno različit od većine drugih inflamatornih medijatora, čija se sinteza i klirens *in vivo* odvija u toku nekoliko sati. Otporan je na temperaturu, proteolizu i kiselu sredinu. To su idealne biohemijske karakteristike za molekul koji treba da opstane na mestu akutne inflamacije, u suboptimalnim uslovima (gnoj u apscesu). Povećana koncentracija IL-8 u plazmi može ispoljiti antiinflamatorno dejstvo pošto smanjuje nakupljanje neutrofila. Tada je gradijent pogrešno usmeren, od mesta inflamacije umesto ka njemu³⁸. IL-8 je ekstremno osetljiv na oksidante koji čak učestvuju u regulaciji genske ekspresije za ovaj citokin. Ovo je važno zbog toga što ishemijsko-reperfuziono oštećenje indukuje stvaranje reaktivnih kiseoničkih intermedijera koji su snažni oksidanti³⁹. Povećana koncentracija IL-8 pozitivno koreliše sa težinom sepse i smrtnim ishodom. U jednom istraživanju srednje vrednosti IL-8 su bile 60 puta veće u grupi bolesnika sa težom sepsom u odnosu na lakšu i tri puta veće kod umrlih u odnosu na preživele^{40, 41}.

IL-10 je veoma potentan antiinflamatorni citokin. Zbog toga je postojala ideja da se primenjuje terapijski kod bolesnika u ranoj fazi propagacije inflamatornog odgovora. Me-

đutim, IL-10 endogeno postoji kod bolesnika sa sepsom, a njegova koncentracija predstavlja indikator magnitude inflamatornog odgovora i često varira između 12 i 2 400 pg/ml, nekad dostiže vrednosti od 20 000 pg/ml⁴². Veće koncentracije IL-10 se detektuju kod bolesnika sa sepsom praćenom sindromom multiple organske disfunkcije (septički šok) nego kod onih sa lakšom sepsom, i to čak do 70 puta veće⁴³.

Odnos infekcije i inflamacije u sepsi najbolje se može prikazati kada se istraživanje fokusira na uticaj vrste bakterijskog prouzrokovaca sepse na imunski odgovor. Jedno takvo istraživanje je obuhvatilo 25 bolesnika sa politraumama i sepsom koji su podeljeni u tri grupe prema bakterijskom prouzrokovacu: gram-pozitivne, gram-negativne i mešane bakterije. Određivana je koncentracija inflamatornih citokina IL-8, IL-12, TNF- α i interferon (IFN)- γ komercijalnim ELISA kitovima prvog, trećeg i petog dana od nastanka sepse. Rezultati su pokazali da na produkciju IL-8 i TNF- α vrsta bakterije utiče statistički visoko značajno. Prosečne vrednosti IL-8 bile su najveće u grupi sa mešanim bakterijama, zatim pet puta manje u grupi sa gram-pozitivnim bakterijama, a u grupi sa gram-negativnim bakterijama 82,5 puta manje. Prosečne vrednosti TNF- α bile su najveće u grupi sa mešanim bakterijama, zatim pet puta manje u grupi sa gram-negativnim bakterijama i 13,5 puta manje u grupi sa gram-pozitivnim bakterijama. Na produkciju IFN- γ vrsta bakterije utiče statistički značajno (prosečne vrednosti IFN- γ bile su

najveće u grupi sa gram-negativnim bakterijama, zatim 480 puta manje u grupi sa gram-pozitivnim bakterijama i 1 377 puta manje u grupi sa mešanim bakterijama). Kod IL-12 nije bilo statistički značajnih razlika između grupa. Najtežu kliničku sliku su imali bolesnici sa gram negativnom sepsom – svi su imali MODS. Ova grupa je takođe imala najlošiju prognozu – smrtnost je bila najveća (63%)⁴⁴.

Imunsko-inflamatorna kaskada sepse je vrlo komplikovana. Po konceptu tzv. „imunske disonance“, pored medijatora samog po sebi, dinamika kontrolnih mehanizama koji ne uspevaju da koncentracije i odnos sekrecije medijatora održe unutar fizioloških granica ugrožava integritet organizma u ovim uslovima. Ključna uloga regulatornih mehanizama čini sepsu oboljenjem celularnih interakcija, a citokine „biološkim cijanidnim kapsulama“⁴⁵. Sepsa ima izraženo štetne efekte na celularnu imunost⁴⁶. Incidencija i mortalitet od sepse su potcenjeni zbog toga što nije opšte pravilo da se sepsa registruje kao primarna dijagnoza.

Zaključak

Uprkos najmodernijim merama suportivne terapije MODS, koji se često javlja kod bolesnika sa sepsom, nosi sa sobom visok mortalitet od preko 50%. Zbog toga istraživanja imunskog odgovora, pro- i antiinflamatornih citokina kod bolesnika sa sepsom imaju veliki značaj u razumevanju patofiziologije i primene imunomodulacije u terapijske svrhe.

L I T E R A T U R A

1. Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med* 2005; 33(8): 1708–16.
2. Calandra T, Cohen J; International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33(7): 1538–48.
3. Luna CM, Blazquez D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31(3): 676–82.
4. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3): 609–22.
5. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361(9374): 2068–77.
6. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA* 1997; 277(13): 1058–63.
7. Šurbatović M, Jevđić J, Filipović N. Application of the score of sepsis in 30 patients with sepsis of various severity. *Anestezija, reanimacija, transfuzija* 2000; 28(1/2): 113–7. (Serbian)
8. Gerlach H. The Grading of Sepsis – Why we Need New Definitions. In: Nierhans A, Kreymann KG, editors. *Sepsis, SIRS, Immune Response – Concepts, Diagnostics and Therapy – Update 2005*. Berlin: Pabst Science Publishers; 2005. p. 11–7.
9. Šurbatović M, Filipović N, Jevđić J. Infection, the syndrome of systemic inflammatory response, sepsis, septic shock, the syndrome of multiple organic dysfunction. *Anestezija, reanimacija, transfuzija* 2000; 28(1/2): 111–2. (Serbian)
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31(4): 1250–6.
11. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, Voros D, Mandragos K, Giamarellou H. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19(3): 152–7.
12. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363(9409): 600–7.
13. Marshall JC. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 7: S470–80.
14. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004; 190(3): 527–34.
15. Esen F. Markers of Infection and Inflammation are Important in Intensive Care Medicine: Pro. In: Nierhans A, Kreymann KG, editors. *Sepsis, SIRS, Immune Response – Concepts, Diagnostics and Therapy – Update 2005*. Berlin: Pabst Science Publishers; 2005. p. 18–25.
16. Janelli V, Bosma KJ, Slutsky AS, Ranieri VM. Modulation of the Cytokine Network by Lung Protective Mechanical Ventilation Strategies. In: Nierhans A, Kreymann KG, editors. *Sepsis, SIRS, Immune Response – Concepts, Diagnostics and Therapy – Update 2005*. Berlin: Science Publishers; 2005. p. 31–44.
17. Putensen C, Wrigge H. Ventilator-associated systemic inflammation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000; 26(10): 1411–3.

18. Wrigge H, Zinserling J, Stuber F, von Spiegel T, Hering R, Wetegrove S, et al. Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000; 93(6): 1413–7.
19. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callen E, Ottersbach G, Fischer M, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* 2004; 98(3): 775–81.
20. Cavaillon JM, Adib-Conquy M. Monocytes/macrophages and sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33(12 Suppl): S506–9.
21. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348(2): 138–50.
22. Monneret G, Venet F, Lepape A. Monocyte anergy: The Chicken or the Egg? In: Nierhaus A, Kreyman KG, editors. *Sepsis, SIRS, Immune Response – Concepts, Diagnostics and Therapy – Update 2005*. Berlin: Pabst Science Publishers; 2005. p. 51–5.
23. Ayala A, Lomas JL, Grutkoski PS, Chung CS. Pathological aspects of apoptosis in severe sepsis and shock? *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35(1): 7–15.
24. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, Gogos CA. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11(1): 161–7.
25. Monneret G, Elmenkouri N, Bohe J, Debard AL, Gutowski MC, Benvenu J, et al. Analytical requirements for measuring monocytic human lymphocyte antigen DR by flow cytometry: application to the monitoring of patients with septic shock. *Clin Chem* 2002; 48(9): 1589–92.
26. Wolk K, Kunz S, Crompton NE, Volk HD, Sabat R. Multiple mechanisms of reduced major histocompatibility complex class II expression in endotoxin tolerance. *J Biol Chem* 2003; 278(20): 18030–6.
27. Nierhaus A, Montag B, Timmler N, Frings DP, Gutensohn K, Jung R, et al. Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29(4): 646–51.
28. Tschoeke SK, Moldawer LL. Human leukocyte antigen expression in sepsis: what have we learned? *Crit Care Med* 2005; 33(1): 236–7.
29. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181(1): 176–80.
30. Šurbatović M, Jovanović K, Kataranovski M, Vojvodić D, Filipović N. Significance of pro- and anti-inflammatory cytokine for the development of the syndrome of multiple organ dysfunction in trauma and sepsis. *Anaesth Jug* 2002; 18(3–4): 92–103. (Serbian)
31. Šurbatović M, Jovanović K, Vojvodić D. Correlation between tumor necrosis factor- α and the severity and outcome of sepsis. *Anestezija i intenzivna terapija* 2003; 26: 31–49. (Serbian)
32. Engineer R, Blicher J, Patel A. Sepsis Management. *Emergency Medicine Report* 2005; 26(11): 131–43.
33. Šurbatović M, Krgović M. [Myocard dysfunction in sepsis]. *anestezija, reanimacija, transfuzija* 2001; 29(1/2): 19–23. (Serbian)
34. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abonhamze A, Pribble JP, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005; 23(6): 488–93.
35. Šurbatović M, Filipović N, Protić S, Jovanović K. Is the concentration of tumor necrosis factor – α (TNF α) more reliable than SAPS II score for the prediction of mortality risk in severe sepsis. *Anestezija, reanimacija, transfuzija* 2001; 29(1/2): 25–8. (Serbian)
36. Knight J. Polymorphisms in Tumor Necrosis Factor and Other Cytokines As Risks for Infectious Diseases and the Septic Syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3(5): 427–439.
37. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines. In: *Cellular and Molecular Immunology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 235.
38. Remick DG. Interleukin-8. *Crit Care Med* 2005; 33(12 Suppl): S466–7.
39. Puneet P, Moosbala S, Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288(1): L3–15.
40. Šurbatović M, Jovanović K, Vojvodić D, Filipović N, Babić D. Importance of determination of proinflammatory cytokines in the blood of polytraumatized patients with sepsis. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(2): 137–43. (Serbian)
41. Šurbatović M, Jovanović K, Filipović N, Radaković S. Significance of interleukin-8 as predictor of the severity of clinical image and outcome of the syndrome of multiple organ dysfunction in trauma and/or sepsis. *Anestezija i intenzivna terapija* 2005; 28: 7–17. (Serbian)
42. Scumpia PO, Moldawer LL. Biology of interleukin-10 and its regulatory roles in sepsis syndromes. *Crit Care Med* 2005; 33(12 Suppl): S468–71.
43. Šurbatović M. Immunity dissonance in MODS following trauma and/or sepsis. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2003. (Serbian)
44. Šurbatović M, Jovanović K, Vojvodić D, Filipović N, Babić D. Proinflammatory cytokines in polytraumatized patients with sepsis caused with various bacteria and the correlation between severity of clinical image and outcome and the type of bacterial cause. *Anestezija i intenzivna terapija* 2003; 26: 109–20. (Serbian)
45. Tjardes T, Neugebauer E. Sepsis research in the next millennium: concentrate on the software rather than the hardware. *Shock* 2002; 17(1): 1–8.
46. Schwacha MG, Samy A, Chandry IH. Gender and Cell-mediated Immunity Following Trauma, Shock and Sepsis. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Brussel: Springer; 2002. p. 50–61.

Rad je primljen 15. XII 2005.