



### Лични подаци руководиоца пројекта

Име : Јасна

Презиме : Јевђић

Е-маил адреса: ortzek@sbb.rs

### Општи подаци и протокол истраживања

**Евалуација цитокинског профила пацијената оболелих од сепсе и политрауматизованих пацијената у контексту етиолошких, клиничких и лабораторијских параметара праћења тока болести**

**Кључне речи :** сепса, политраума, септички шок, цитокини, инфламација

### Сажетак

Сепса и данас упркос напретку у терапији и дијагностици представља водећи узрок смрти пацијената хоспитализованих у јединицама интензивне неге. У циљу смањења морталитета од сепсе и раног препознавања могућих компликација, више година уназад испитују се разни биомаркери из групе цитокина ради развоја поузданих прогностичких и дијагностичких тестова. У нашој студији на групи пацијената оболелих од сепсе и политрауматизованих пацијената са сепсом као компликацијом и без сепсе пратиће се нивои IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, HMGB-1, IL-33, sST2 и галектин-3, класични инфламаторни биомаркери (CRP, PCT) и бројни клинички параметри у 7 временских тачака. Циљ ове студије јесте да покаже да је могуће комбиновањем већег броја биомаркера повећати тачност дијагнозе сепсе, у смислу разликовања СИРС-а инфективне и неинфективне етиологије, као и откривање најпрецизнијих прогностичких фактора преживљавања у сепси и политрауми. Такође, колико је нама познато, оваква комбинације биомаркера до сада није испитивана. Од посебног интереса је и испитивање улоге антиинфламаторног одговора у сепси који пацијенте уводи у стање тешке имunosупресије и последично доводи до рекурентних, нозокомијалних инфекција мултирезистентним патогенима. Овакав приступ омогућиће боље дефинисање терапијских стратегија за пацијенте у раној фази болести, идентификацију пацијената под повећаним ризиком од настанка смртног исхода и указаће на могуће патофизиолошке механизме развоја компликација у даљем току болести.



## Циљ истраживања

Главни циљ планираног истраживања је евалуација системског инфламаторног миљеа, као и праћење кинетике промене цитокинског профила пацијената оболелих од сепсе и политрауматизованих пацијената у контексту етиолошких, клиничких и лабораторијских параметара праћења тока болести.

У складу са основним циљем постављени су одговарајући експериментални задаци:

Утврђивање повезаности нивоа испитиваних цитокина (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, HMGB-1, IL-33, sST2 и галектин-3) у плазми пацијената оболелих од сепсе и ризика од настанка компликација – МОДС, тешка сепса

Утврђивање повезаности нивоа испитиваних цитокина (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, HMGB-1, IL-33, sST2 и галектин-3) у плазми пацијената оболелих од сепсе и ризика од настанка смртног исхода током болничког лечења, након 28 дана, након 3 месеца и након 6 месеци

Утврђивање корелације испитиваних цитокина (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, HMGB-1, IL-33, sST2 и галектин-3) и индекса тежине болести (SOFA score)

Одређивање разлике нивоа испитиваних цитокина (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, HMGB-1, IL-33, sST2 и галектин-3) у плазми пацијената оболелих од сепсе и политрауматизованих пацијената

Праћење кинетике испитиваних цитокина (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, HMGB-1, IL-33, sST2 и галектин-3) код пацијената оболелих од сепсе.

Анализа добијених резултата у контексту супротстављених теорија о настанку сепсе – да ли доминира перзистентна активација имуног система или је реч о тешкој имуносупресији

## Актуелност истраживања

Сепса представља један од водећих узрока смрти у Јединицама интензивног лечења, упркос развоју савремених терапијских и дијагностичких метода. Инциденца сепсе у САД се процењује на 751,000 случајева годишње (1). СОАП студија спроведена у Европи је утврдила да се у 37.4% пацијената развије сепса током лечења у Јединици интензивног лечења, док код 24,7% болесника приликом пријема у ЈИЛ већ постоји сепса. Морталитет код болесника са сепсом у ЈИЛ је 36% (2). Клиничка опсервација да у склоности ка развоју сепсе и њеном исходу постоје значајне индивидуалне разлике указала је научној јавности на могућност генетске условљености инфламације. Проучавање сепсе отежава и чињеница да постоји велика разноврсност микроба који су потенцијални проузроковачи сепсе. Велики значај за експресију



имунског одговора има врста микроорганизама који је иницирао имуноинфламаторну каскаду. Осим тога у великом проценту оболелих од сепсе културе остају негативне. Према СОАП студији свега 60% свих узорака узетих од пацијената са сепсом је било позитивно(2).

Једна од теорија развоја сепсе је да она представља неконтролисан имунски одговор организма где микроорганизми само започињу низ реакција које на крају доведу до тешких манифестација сепсе попут хиперперфузије органа, лактичне ацидозе и на крају до синдрома мултипле органске дисфункције(3). Тежина клиничке слике и исход зависе, поред осталог, и од нивоа про- инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина у циркулацији. То је иницирало бројна истраживања са циљем да се утврди ефикасност лекова који блокирају елементе инфламаторне каскаде (углавном IL-1, TNF- $\alpha$ ) и бактеријске продукте (ендотоксин). Међутим ови лекови су се углавном показали као неуспешни. То је за последицу имало мало комплексније сагледавање патофизиологије сепсе и одбацивање поједностављеног гледишта да је сепса последица „неконтролисаног“ имунитета (4). Ипак, контроверза да ли је морбидитет и морталитет у сепси последица имуносупресије или је заправо последица перзистентне активације имуног система опстаје и данас (5). Због тога је актуелни терапијски приступ још увек претежно симптоматски, односно без лекова који делују директно на поједине елементе имунског одговора у сепси (6), при чему се инсистира на раном започињању терапије, унутар 6 сати од настанка симптома сепсе. Оваква ситуација намеће потребу да се идентификују параметри који нам могу рано указати на развој сепсе и означити који су пацијенти под повишеним ризиком за развој тешке сепсе и смртог исхода.

Тежина клиничке слике, поред осталог, зависе и од нивоа различитих про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина у циркулацији.

Фактор некрозе тумора TNF- $\alpha$  се сматра проинфламаторним цитокином који својим ефектима адекватно репрезентује дејства про-инфламаторних цитокина. Производи га углавном макрофаги и Т лимфоцити. Секретује се претежно као одговор на инфекцију Грам негативним бактеријама и повишени нивои се доводе у везу да настанком септичког шока и мултиорганске дисфункције. Повећана продукција TNF- $\alpha$  доводи се у везу са тежом клиничком сликом (7,8,9), али постоје и опречни резултати (10) У трауми није забележен пораст концентрације TNF- $\alpha$  у плазми. (11,12)

IL-1 има до сада 11 познатих чланова фамилије који имају проинфламаторне и антиинфламаторне улоге, при чему је IL-1 $\beta$  најбоље проучени члан. IL-1 активира лимфоците, повећава одбрамбене способности моноцитно-макрофагног система и делује као костимулатор НК ћелија.(13) Зна се да доводи до повећања концентрације кортизола и АСТН код пацијената са тешком сепсом.(14) Низак ниво IL-1 $\beta$  може да послужи као знак компликованог тока сепсе код болесника са повољним исходом 3-6 дана након повреде (15) IL-1 $\beta$  расте рано у настанку сепсе и његови повишени нивои у плазми срећу се код пацијената код којих је дошло до смртог исхода у односу на преживеле(10).

IL-1Ra је антиинфламаторни цитокин, такође члан фамилије IL-1. Он се везује за рецепторе за IL-1 при чему не доводи до одговора ћелије. Бројне студије су показале повишене нивое IL-1Ra у сепси, али и пораст IL-1Ra у односу на IL-1 $\beta$  праћењем односа IL-1Ra/ IL-1 $\beta$  (16). Због значајне улоге коју има у патогенези сепсе, IL-1Ra је и тестиран као терапијски агенс у лечењу септичних пацијената, међутим та истраживања нису показала очекиване позитивне ефекте на преживљавање пацијената па су нека од њих и превремено прекинута (17). Јако мало



радова бавило се значајем IL-1Ra у политрауми, без значајнијег осврта на сепсу и компликације сепсе у трауми, показано је у једном раду повећање IL-1Ra код пацијената са смртним исходом (18).

IL-6 Има бројне локалне и системске ефекте, укључујући продукцију других проинфламаторних цитокина, стимулацију стварања неутрофила у коштаног сржи и диференцијацију Т хелпер ћелија које продукују IL-17. Више радова потврдило је да је IL-6 користан маркер за рану детекцију бактеријемije, као и да ниво IL-6 расте пре нивоа С реактивног протеина. Осим као дијагностички параметар, IL-6 може се употребити и као прогностички фактор код септичних пацијената(19). Од значаја је корелација са нивоом прокалцитонина и С реактивног протеина како би се разликовала сепса од СИРС-а неинфективне етиологије, попут посттрауматских стања или након оперативног захвата, уз истовремено предвиђање морталитета и морбидитета, где је показано да IL-6 представља рани маркер постоперативне сепсе у абдоминалној хирургији (20,21).

IL-10 спада у групу антиинфламаторних цитокина. Лучи се истовремено са проинфламаторним цитокинима, али врхунац секреције достиже неколико сати после њих. Код пацијената са траумом ниво IL-10 био је већи код пацијената који нису имали сепсу него код пацијената у сепси, што наводи на закључак да IL-10 има протективну улогу у трауми (22). Код септичних пацијената ниво IL-10 је повишен у групи оних који нису преживели у односу на преживеле пацијенте (23). Код трауматизованих пацијената са бласт и експлозивним повредама, насталим током борбених дејстава, концентрације IL-8, TNF- $\alpha$  и IL-10 биле су статистички значајно веће у групи пацијената са траумом и сепсом, него код пацијената само са траумом. Истовремено, висок ниво ИЛ-10 био је предиктор морталитета(24).

IL-13 је антиинфламаторни цитокин, продукују га Th2 ћелије. Показано је да је највиша серумска вредност у прва три дана од настанка сепсе, као и да долази до повећања његове концентрације код преживелих пацијената (25). Показано је да је ниво IL-13 у плазми у корелацији са нивоом TNF-  $\alpha$  (26).

IL-18 је проинфламаторни цитокин чија је појачана секреција доказана код пацијената са политраумом. Највећа концентрација је била између трећег и шестог дана сепсе (27).

HMGB-1 је нехистонски нуклеарни протеин укључен у одржавање структуре ДНК у једру. Када се нађе у циркулацији има проинфламаторну улогу (28). У односу на IL-6, који се појачано секретује неколико сати након сепсе, HMGB-1 секреција је већа у каснијој фази сепсе са највећим пиком у трећем дану након настанка сепсе када долази до пада концентрације IL-6 (29). Рани је показатељ морталитета код пацијената са торакалном траумом који су развили сепсу (30).

IL-33 је алармин, члан фамилије интерлеукина 1, експримира се конститутивно у ћелијама мозга, плућа и коже, посебно у ендотелним (посебно ХЕВ), фибробластним и епителним ћелијама. Своје ефекте испољава везивањем за хетеродимерски комплекс ST2 и IL-1R акцесорни протеин и индукује претежно Th2 имунски одговор. Ретке су студије са IL-33 на популацији пацијената оболелих од сепсе. На експерименталном моделу мишије сепсе изазване перфорацијом цекума показано је да IL-33 спречава down-регулацију експресије CXCR2 рецептора и инхибицију хемотаксе изазвану активацијом TLR4 у неутрофилима, што



је имало повољан ефекат на преживљавање мишева. На групи од свега 23 пацијента показано је да ниво IL-33 расте, код септичних пацијената у односу на здраве пацијенте, али без закључака у вези повезаности нивоа IL-33 и смртног исхода или развоја компликација у сепси. (31)

sST2 (soluble ST2) представља солубилну форму трансмембранског протеина ST2L који је рецептор за IL-33. Он у циркулацији везује IL-33 и блокира његово везивање за рецепторе на ћелијама. На студији од 95 пацијената са тешком сепсом и 24 здраве контроле показано је да су у сепси нивои sST2 значајно повишени и да корелирају са тежином болести и mortalitetом. (32) До сличних резултата долазе Алвес-Филхо и сар., на студији од 23 пацијента са сепсом где показују да је ниво sST2 значајно повишен код септичних пацијената са смртним исходом (31) До супротног закључка долазе Пареница и сарадници, у њиховом раду није примећена статистички значајна разлика у нивоима sST2 код пацијената са кардиогеним и септичким шоком у смислу тромесечног mortaliteta, те да sST2 није погодан прогностички маркер за пацијенте са било кардиогеним било септичким шоком. Ипак, нивои sST2 били су значајно виши код пацијената са септичким шоком у односу на пацијенте у кардиогеном шоку, те би sST2 могао служити као биохемијски маркер који би разликовао ове две врсте шока. (33)

Галектин-3 припада фамилији галектина који везују  $\beta$ -галактозиде. Активном секрецијом или пасивним ослобађањем из оштећених ћелија, галектин-3 унакрсно везује специфичне лиганде на ћелији и утиче на интрацелуларну комуникацију и сигнализацију. Галектин три има улогу у имунском одговору на инфекцију кандидом (34). У експерименталној инфекцији мишева Ф. Новицидом галектин-3 нокаут мишеви имали су боље преживљавање због смањеног имунског одговора. (35) Показано је да галектин-3 мерен у плазми значајно повишен код расијената са инфекцијом, у односу на здраве и да његово комбиновање са ЦРПом повећава тачност дијагнозе инфекције, јер расте специфично у СИРСу који је инфективне етиологије (36). Тренутно је број студија које проучавају галектин-3 у сепси јако мали, док његова улога у трауми није уопште изучавана.

Узимајући у обзир досадашња сазнања о улози различитих маркера инфламације у патогенези инфламаторног одговора у сепси и политрауми, овим истраживањем је планирана свеобухватна анализа нивоа системских цитокина у различитим фазама прогресије болести, а у односу на етиолошке и клиничке параметре, као и тежину клиничке слике и исход болести. Добијени резултати би додатно расветлили патогенезу сепсе и додатно допринели унапређењу дијагностичких и терапијских процедура.

**Предмет и опис истраживања:**  
**задачи, методологија, очекивани резултати**

**Популација:** Пацијенти оболели од сепсе који су се лечили на интензивној нези Клинике за анестезиологију и интензивну терапију Војномедицинске академије у Београду. Популацију чини 151 пацијент, од чега 91 пацијент са сепсом, 30 пацијената са политраумом и сепсом и 30 пацијената са политраумом без сепсе.

**Дијагноза сепсе:**



Дијагнозу сепсе постављамо када постоји системски инфламаторни одговор (SIRS) и потврђено или суспектно инфективно жариште.

Дијагнозу SIRS-a (Systemic Inflammatory Response Syndrome) постављамо када су код пацијента позитивна барем 2 од наведена четири критеријума:

1. Температура ( $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$  или  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
2. Фреквенца пулса  $>90/\text{мин}$
3. Респираторна фреквенца  $>20/\text{мин}$  или  $\text{PaCO}_2 < 4,3\text{kPa}$
4. Број леукоцита  $<4 \times 10^9/\text{L}$  ,  $>12 \times 10^9/\text{L}$  , или 10% незрих форми у леукоцитној формули

### Критеријуми за укључивање

У студију ће бити укључени сви пацијенти на одељењу интензивне неге код којих се постави дијагноза сепсе према горе дефинисаним критеријумима, уз потписан пристанак за учествовање у студији и код којих не постоји ни један критеријум за искључивање.

### Критеријуми за искључивање

1. Педијатријски пацијенти (односно пацијенти који имају  $< 18$  година)
2. Труднице и породиље у првих 40 дана од порођаја
3. Пацијенти на имуносупресивној или имуномодулаторној терапији (кортикостероиди, цитостатици, интерферони)
4. Имунокомпромитовани пацијенти (AIDS, метастатска малигна болест)
5. Сепса која траје дуже од 24 сата
6. Смртни исход у првих 6 часова од постављања дијагнозе

### Праћени клинички и лабораторијски параметри

Клинички параметри биће прикупљани континуирано током болничког лечења пацијента.

Демографске карактеристике (пол, узраст)

Време пријема на болничко лечење, време пријема на Одељење интензивне неге, дужина лечења на одељењу интензивне неге, време проведено на механичкој вентилацији, време проведено на механичкој вентилацији, исход лечења након 28. дана од укључивања у студију, морталитет у болници

Хронична обољења (хронична обољења срца, плућа, бубрежна инсуфицијенција, инсуфицијенција јетре, малигна обољења, имуносупресија)

Тип инфекције:

- Нозокомијална
- Ванболничка

Извор сепсе:



- Абдоминални органи
- Плућа
- Уринарни тракт
- Коштано-мишићни систем
- Мека ткива – инфекција ране
- Централни нервни систем
- Непознато

Клинички скорови:

- SOFA – рачуна се 1. дана

Тежина клиничке слике:

- Сепса без компликација
- Тешка сепса
  - задовољени су параметри органске дисфункције или ткивне хиперперфузије и хипотензије
- Септички шок
  - испуњени су параметри артеријске хипотензије који се не могу објаснити другим узроцима
- Синдром мултипле органске инсуфицијенције (MODS – Multiple Organ Dysfunction Syndrome),
  - истовремено су задовољена два или више параметара органске дисфункције

Такође, пацијенти ће бити класификовани према:

1. параметрима органске дисфункције:
  - Артеријска хипоксемија ( $PaO_2/FiO_2 < 300$ )
  - Акутна олигурија (диуреза  $< 0.5 \text{ mL/Kg hr}$  у трајању дужем од два сата упркос адекватној надокнади течности)
  - Пораст креатинина од преко  $44.2 \mu\text{mol/L}$
  - Коагулопатија ( $INR > 1.5$  или  $aPTT > 60 \text{ secs}$ )
  - Илеус
  - Тромбоцитопенија (број тромбоцита мањи од  $100,000/\mu\text{L}$ )
  - Хипербилирубинемија
2. параметрима ткивне перфузије
  - хиперлактинемија ( $> 2 \text{ mmol/L}$ )
3. хемодинамским варијаблама
  - артеријска хипотензија (сistolни притисак  $< 90 \text{ mmHg}$ , средњи артеријски притисак  $< 70 \text{ mmHg}$ , или акутно смањење систолног притиска  $> 40 \text{ mmHg}$ )

Лабораторијски и клинички параметри:

Артеријски притисак (mmHg), Средњи артеријски притисак (mmHg), Срчана фреквенца (/мин.), Температура – ректално мерена ( $^{\circ}\text{C}$ ), Глазгов кома скор, Централни венски притисак (mmHg), Респираторна фреквенца (/мин), Сатурација  $O_2$  (%) мерена пулсном оксиметријом,



Сатурација  $O_2$  (%) у гасним анализама, Инспираторна фракција  $O_2 - FiO_2$  (% / 100),  $PaO_2$  (kPa),  $PaCO_2$  (kPa), Алвеоло-артеријска разлика у  $PO_2 - AaDO_2$  (mmHg), рН артеријске крви, Бикарбонати – артеријска крв (mmol/l), Базни ексцес (mmol/l), Диуреза (ml), Ц-реактивни протеин (mg/l), Број леукоцита (\*10<sup>9</sup>/l), Неутрофили (%), Лимфоцити (%), Моноцити (%), Еозинофили (%), Базофили (%), Број еритроцита (\*10<sup>12</sup>/l), Концентрација хемоглобина (g/l), Хематокрит (%), MCV (fl), MCH (pg), MCHC (g/l), Број тромбоцита (\*10<sup>9</sup>/l), Фибриноген (g/l), Гликемија (mmol/l), Уреа (mmol/l), Креатинин ( $\mu$ mol/l), Амилаза (U/l), Липаза (U/l), АЛТ (U/l), АСТ (U/l), Билирубин укупни ( $\mu$ mol/l), Билирубин директни ( $\mu$ mol/l), ЛДХ (U/l), Алкална фосфатаза (U/l), Гама-ГТ (U/l), Укупни холестерол (mmol/l), Триглицериди d (mmol/l), ЛДЛ (mmol/l), ХДЛ (mmol/l), Укупни протеини (g/l), Албумини (g/l), Глобулини (g/l), Натријум (mmol/l), Калијум (mmol/l), Калцијум (mmol/l), Магнезијум (mmol/l), Хлориди (mmol/l), Бикарбонати (mmol/l), Прокалцитонин (ng/ml), микробиолошке анализе доступне у историји болести

Интерлеукини:

IL-1 $\beta$  (1-5., 7. и 14. дана)

IL-1Ra (1-5., 7. и 14. дана)

TNF- $\alpha$  (1-5., 7. и 14. дана)

IL-6 (1-5., 7. и 14. дана)

IL-10 (1-5., 7. и 14. дана)

IL-13 (1-5., 7. и 14. дана)

IL-18 (1-5., 7. и 14. дана)

HMGB-1 (1-5., 7. и 14. дана)

IL-33 (1-5., 7. и 14. дана)

sST2 (1-5., 7. и 14. дана)

галектин-3 (1-5., 7. и 14. дана)

**Исходи:**

**Примарни**

Морталитет од сепсе у периоду од 28 дана

**Секундарни:**

Морталитет од сепсе у периоду од 3 месеца.

Интрахоспитални морталитет





Број дана у ЈИЛ

Дужина трајања болничког лечења

Учесталост септичког шока

Учесталост мултипле органске дисфункције

### **Статистичка обрада података**

Снага студије и величина узорка:

Величина узорка је израчуната на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и на основу података из студија које су испитивале независне факторе ризика за морталитет код болесника са сепсом у периоду од 28 дана. Величина узорка је израчуната коришћењем Power and sample size (PS).

Прикупљени подаци ће бити организовани и унесени у табелу статистичког програма СПСС верзија 19. Подаци ће прво бити обрађени дескриптивно; за континуалне варијабле ће бити одређене мере централне тенденције и мере варијабилитета, а за категоријске варијабле учесталост појединих категорија. Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли између случајева и контрола ће бити тестирана студентовим Т-тестом за независне узорке (ако постоји нормална расподела вредности на основу Колмогоров-Смирновљевог теста) или Ман-Витнијевим тестом (ако нема нормалне расподеле). Значајност разлике у процентуалној заступљености појединих категорија између случајева и контрола ће бити тестирана Хи-квадрат тестом (или Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија). Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на категоријски исход (као и интеракција између предикторских варијабли) ће бити испитан помоћу логистичке регресије.

У свим тестовима статистичка значајност биће одређена вредношћу  $p < 0,05$ .

### **Етички аспекти**

У спровођењу ове студије поштовани су принципи Хелсиншке декларације о заштити права субјеката истраживања, као и принципи Добре клиничке праксе

### **Очекивани резултати и значај студије**

У тешкој сепси, септичком шоку и МОДС-у деликатан баланс између проинфламаторног и анти-инфламаторног одговора је поремећен. До недавно се сматрало да је екцесивна продукција проинфламаторних цитокина била једини узрок тешке клиничке слике сепсе, мултиорганске дисфункције и смрти пацијента. Данас се зна да и неконтролисани анти-инфламаторни одговор има важну улогу у каснијим фазама болести.

Планирана студија је усмерена на анализу цитокинског профила и праћење динамике њихове системске експресије у периоду праћења пацијената, а у односу на тежину клиничке слике сепсе и коначан исход болести. Додатно ће бити евалуирана корелација између нивоа проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина са етиолошким, клиничким и лабораторијским параметрима. Разумевање инфламаторног миљеа и утврђивање баланса



између проинфламаторних и антиинфламаторних маркера системског инфламаторног одговора, има кључну предиктивну улогу у прогресији болести и практични значај у правовременом збрињавању пацијената оболелих од сепсе.

### Временски оквир

Очекује се извођење студије током 2013/2014. године.

### Литература

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: *Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med 2001; 29:1303–1310
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al: *Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. Crit Care Med. 2006;34(2):344-53.
3. Warren HS. *Strategies for the treatment of sepsis*. N Engl J Med 1997;336:952-3.
4. Hotchkiss RC, Karl I.: *The Pathophysiology and Treatment of Sepsis* N Engl J Med 2003; 348:138-150
5. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. *Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy*. Nat Rev Immunol. 2013;13(12):862-74
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med 2008; [published correction appears in Crit Care Med 2008; 36:1394-1396] 36:296-327
7. Pinsky MR et. al. *Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality* Chest. 1993;103(2):565-75



8. Mera S et al. *Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis*. APMIS. 2011;119(2):155-63
9. Függer R et. al. *Perioperative TNF alpha and IL-6 concentrations correlate with septic state, organ function, and APACHE II scores in intra-abdominal infection*. Eur J Surg. 1993;159(10):525-9.
10. Bozza FA, et. al. *Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis*, Critical Care 2007,11:R49
11. Martin C et. al. *Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma*. Crit Care Med. 1997;25(11):1813-9.
12. Yadav K et al. *Early immunologic responses to trauma in the emergency department patients with major injuries*. Resuscitation 2009;80(1):83-8
13. Hirsiger S, Hans-Petter Simen, Clément M.L. Werner, Guido A. Wanner, and Daniel Rittisch. *Danger signals activating the immune response after trauma*. Mediators of Inflammation 2012; 2012:315941 doi: 10.1155/2012/315941
14. Thachenko IV, Jääskäläinen T et al. *Interleukin 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  as regulators of steroidogenesis in human NCI-H295R adrenocortical cells*. Steroids 2011; 76:1103-1115
15. Burmistrova AL et al. *Destabilization of homeostasis of organism of burn patients as a marker of sepsis development, its complications and outcome* Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2012 Jul-Aug;(4):109-13.
16. de Pablo R, Monserrat J, Reyes E, et al. *Mortality in patients with septic shock correlates with anti-inflammatory but not proinflammatory immunomodulatory molecules* J Intensive Care Med. 2011;26(2):125-32
17. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, *Interleukin-1 receptor antagonist: Role in Biology*, Ann Rev Immunol. 1998;16:27-55
18. Ertel W, Keel M, Bonaccio M, *Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome*. J Trauma. 1995;39(5):879-85
19. Miguel Bayarri V et al., *Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C reactive protein in severe sepsis*, Med intensiva, 2012;36(8):556-562
20. Mokart D, et al. *Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery*, Br J Anesth 2005; 94:767-73
21. Haasper C et al. *Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multiorgan dysfunction syndrome (MODS) or sepsis*, Technology and health Care 2010; 18:89-100
22. Laušević Ž, et al. *Kinetics of C-reactive protein, interleukin -6 and -10, and phospholipase A2-II in severely traumatized septic patients*, Vojnosanitetski pregled 2010; 67(11):893-897
23. Lorente L. et al, *Association between serum soluble CD40 ligand levels and mortality in patients with severe sepsis*, Critical care 2011, 15:R97
24. Surbatovic M, Filipovic N, Radakovic S *Immune cytokine response in combat casualties: blast or explosive trauma with or without secondary sepsis* Mil Med. 2007;172(2):190-5
25. Colighan N. et al. *Interleukin 13 and inflammatory markers in human sepsis*. British Journal of Surgery 2004; 91:762-768
26. Socha LA et al. *Elevation in interleukin 13 levels in patients diagnosed with systemic inflammatory response syndrome*. Intensive Care Medicine 2006;32(2):244-250



27. Mommsen P. et al. *Elevated systemic IL-18 and neopterin levels are associated with posttraumatic complications among patients with multiple injuries: Prospective cohort study.* Injury, Int. J. Care Injured 2009;(40):528-534
28. Cirillo P. et al. *Cardiovascular disease and high-mobility group box 1--is a new inflammatory killer in town? Angiology, 2013;64(5):343-55*
29. Giannoudis PV et al. *Pattern of release and relationship between HMGB-1 and IL-6 following blunt trauma.* Injury, Int. J. Care Injured 2010;41:1323-1327
30. Bitto A et al. *High mobility group box-1 expression correlates with poor outcome in lung injury patients.* Pharmacological research 2010; 61:116-120
31. Alves-Filho JC et al. *Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection.* Nat Med. 2010;16(6):708-12
32. Hoogerwerf JJ, *Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis.* Intensive Care Med. 2010;36(4):630-7
33. Parenica J. et al. *Soluble ST2 levels in patients with cardiogenic and septic shock are not predictors of mortality.* Exp Clin Cardiol. 2012;17(4):205-9
34. Linden JR et al. *Galectin-3 plays an important role in protection against disseminated candidiasis.* Med Mycol 2013;51(6):641-51
35. Mishra BB. Et al., *Galectin-3 functions as an alarmin: pathogenic role for sepsis development in murine respiratory tularemia,* PLoS One 2013;8(3):e59616
36. Oever J et al. *Circulating galectin-3 in infections and non-infectious inflammatory diseases.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32(12):1605-10