

a to zejména na APC (antigen prezentující buňky) a granulocyty. Patří do rodiny kolonie stimulujících faktorů (CSF). V rámci APC a granulocytů indukuje jejich proliferaci a diferenciaci, ale také například zvyšuje schopnost fagocytózy a expresi mHLA-DR (monocyte human leukocyte antigen, D-region related) [49], což by mohlo být použito k hodnocení jeho účinnosti [50]. Ačkoli je GM-CSF obecně vnímán především jako prozánětlivý marker, ve skutečnosti vykazuje duální účinek a v řadě situací vykazuje protizánětlivý vliv, a to v závislosti na dávce a aktuálním stavu imunitní odpovědi [51].

Mnoho klinických studií ukazuje potencionální přínos použití GM-CSF v sepsi. Lék Sargramostim (rhGM-CSF) byl registrován FDA (Food and Drug Administration) už v roce 1991 a od té doby byl použit u kriticky nemocných v celé řadě klinických studií [52]. Obecně léčba GM-CSF nevykazuje žádné závažné nežádoucí účinky a ani při jeho podávání nedochází ke zvýšení míry zánětlivé odpovědi. U septických pacientů vedl ke zkrácení času umělé plicní ventilace, snížení pobytu na ICU či celkového pobytu v nemocnici [50]. U pediatrických pacientů došlo k obnovení TNF- α odpovědi a snížení četnosti nozokomiálních infekcí [53]. Na druhou stranu výsledky randomizované klinické studie z roku 2023 (předčasně ukončena pro malý nábor), nepotvrdila efekt ani na nižší počet nozokomiálních infekcí ani na 28denní přežití [54]. Aktuálně stále probíhají dvě multicentrické randomizované studie (GRACE-2 a SepTIC) s použitím Sargramostimu, které snad odpoví na zbýlé otázky ohledně jeho vlivu na mortalitu pacientů.

IFN- γ (Interferon gamma) je prozánětlivý cytokin, který je produkován T lymfocyty a NK buňkami a hraje důležitou roli jak v přirozené, tak i získané imunitní odpovědi. Podání rekombinantního INF- γ má vliv zejména na aktivaci monocytů/makrofágů a takto podporu fagocytárních funkcí, zvýšenou expresi HLA-DR a s tím spojené zlepšení antigenní prezentace. Jeho produkce je u septických pacientů výrazně oslabena [55]. Jeho použití je proto zvláště vhodné u pacientů s výrazně sníženou expresí mHLA-DR a omezenou funkcí monocytů. Exogenní podávání v průběhu sepse mělo vliv na lepší přežití u animálních modelů. V malé pilotní studii z roku 2019 byl INF- γ podáván 18 dospělým a 2 dětem. U většiny z těchto pacientů došlo ke zvýšení mHLA-DR exprese, signifikantnímu poklesu IL-10 a IL-6 a zlepšení výsledného klinického stavu a nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky spojené s aplikací [56]. Randomizovaná multicentrická studie PREV-HAP [57] ale musela být předčasně ukončena, neboť u pacientů na umělé plicní ventilaci s akutním orgánovým selháním, kteří byli léčeni INF- γ 1b, ve srovnání s placebem bylo pozorováno vyšší riziko NÚ. Jednalo se zejména o vyšší výskyt komplikujících pneumonií, pankreatitid a jaterního poškození. Bylo zjištěno také vyšší riziko úmrtí do 28. dne od příjmu. V současnosti probíhá především studie ImmunoSep, která snad přinese nové poznatky o bezpečnosti a účinnosti této léčby [58]. Pravděpodobně i v tomto případě platí, že personalizovaný přístup k terapii je podmínkou k jejímu úspěchu.

Další možnosti imunostimulační léčby

Další velmi slibnou molekulou je **thymosin α 1** (Ta1). Jedná se o peptid, který funguje přirozeně jako agonista toll-like receptorů 2 a 9 na antigen prezentujících buňkách. Od roku 2009 je používán v léčbě hepatitidy B

a C, ale je testován v léčbě řady jiných infekčních nemocí. U septických pacientů proběhly dvě randomizované multicentrické studie.

Studie ETASS v roce 2013 prokázala na 361 dospělých pacientech se sepsí statisticky významný efekt na snížení 28denní mortality oproti placebo (26 vs. 35 %). Navíc došlo k významnému zvýšení exprese mHLA-DR [59]. Recentní studie TESTS (Fáze III) na 1106 dospělých pacientech se sepsí již ale přesvědčivé výsledky nepřinesla – nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v mortalitě. Ověřila ale dobrou bezpečnost léku a subanalýzy studie naznačily možný efekt Ta1 u starších pacientů a u diabetiků [60].

Intravenózní polyklonální imunoglobuliny (IVIG) se experimentálně používají ve vyšších dávkách v hyperinflamační fázi sepse, ale byly také mnohokrát testovány jako imunostimulační terapie u sepsí navozené imunosuprese. Přesný mechanismus jejich účinku je velmi komplexní a zatím ne zcela popsán. Dokáží neutralizovat bakteriální toxiny a patogeny, zvyšovat míru fagocytózy a aktivitu NK buněk, ale současně snižovat produkci prozánětlivých cytokinů [61]. Přes mnohé teoretické výhody, okolo jejich terapeutického použití panuje stále velká kontroverze [62–64] a jejich podávání není doporučeno SSC (surviving sepsis campaign) [1]. I zde bude zřejmě klíčová identifikace vhodných pacientů a vhodné dávky. Metaanalýza z roku 2023 prokázala pozitivní efekt na mortalitu [65], ale důkazy jiných studií jsou zatím nekonzistentní. O něco větší naděje jsou vkládány do **IgM (a IgA) obohacených IVIG** (např. preparáty Pentaglobin, Trimodulin) [66]. V práci Průcha a kol. z roku 2012 autoři popisují jako racionální přístup použití IVIG u pacientů s těžkou sepsí nebo septickým šokem a zjištěnou hypogamaglobulinémií [64]. Kdy jako vhodné se jeví sledovat jejich dynamiku, a pouze jedno subnormální měření pravděpodobně není schopno identifikovat rizikové pacienty [67]. Dalším možným parametrem pro hodnocení imunosuprese pro podání či nepodání IVIG se jeví nízká exprese mHLA-DR [61, 68].

Řada populací imunitních buněk se podílí na kontrole imunitní odpovědi (T reg lymfocyty, dendritické buňky atd.). Kromě těchto zralých kompetentních buněk jsou zmiňovány také populace buněk imunologicky nezralých, které se mohou na modulaci imunitní odpovědi také podílet a uvažuje se o jejich využití jako „buněčné terapie“ sepse. Např. mezenchymové kmenové buňky (**MSC**) mají imunomodulační, protizánětlivé a antimikrobiální vlastnosti [69, 70]. Klinické studie z posledních deseti let hodnotí podání MSC septickým pacientům jako bezpečné a dobře tolerované, a to i ve vyšších dávkovacích schématech [71, 72]. Nicméně jedná se o malé počty pacientů se zatím nejasnými závěry ohledně účinnosti na orgánové funkce či mortalitu.

Jako slibný terapeutický přístup v sepsi se jeví také ovlivnění (eliminace, inhibice) populace myeloidních supresorových buněk (**MDSC**; myeloid derived suppressor cells). MDSC jsou heterogenní populace nezralých myeloidních buněk, které se svým imunosupresivním účinkem v počátečních fázích sepse podílí na tlumení cytokinové bouře, ale později nejspíše výrazně přispívají k imunosupresivnímu fenotypu pacientů [69]. Studie prokázaly dlouhodobě zvýšené hladiny MDSC v různých časových intervalech po sepsi a septickém šoku [73] a vykazují souvislost se zvýšeným rizikem infekcí, špatného outcome nebo funkčního stavu pacientů [74]. Klinické testování terapeutického ovlivnění populace MDSC v sepsi je zatím ale na samém začátku.