

# Biomarkery sepsy pri termickom úraze

MUDr. Tomáš Demčák, MUDr. Michala Gazdová, PhD., doc. MUDr. Eugen Frišman, PhD., MUDr. Peter Lengyel, PhD.

Klinika popálenín a rekonštrukčnej chirurgie, Nemocnica AGEL Košice-Šaca

**Úvod:** Sepsa je jednou z najčastejších a najzávažnejších komplikácií u pacientov s ťažkými termickými úrazmi. Diferenciácia medzi systémovou zápalovou odpoveďou (SIRS) a začínajúcou infekciou je často nejasná, čo vedie k nadmernej empirickej antibiotickej liečbe. Spoľahlivé a včasné biomarkery, ktoré by umožnili presnú diagnostiku sepsy sú stále predmetom skúmania.

**Cieľ:** Tento naratívny prehľad sumarizuje aktuálne poznatky o využití biomarkerov pri diagnostike a prognóze sepsy v kontexte termického úrazu. Osobitná pozornosť je venovaná reaktantom akútnej fázy, molekulárnym markerom ako presepsín a mikroRNA, ako aj úlohe genetickej predispozície a fenotypov sepsy.

**Výsledky:** Biomarkery ako prokalcitonín (PCT), presepsín (sCD14-ST), IL-6, IL-8, IL-10 a vybrané miRNA (napr. miRNA-25, miR-150) preukázali klinický potenciál pri včasnej identifikácii sepsy, monitorovaní jej priebehu a predikcii mortality. Ich využiteľnosť však obmedzujú faktory ako čas odberu, prítomnosť neinfekčných zápalových reakcií (SIRS) a imunitná heterogenita pacientov. Koncept fenotypov sepsy zároveň naznačuje potrebu personalizovaného prístupu k interpretácii biomarkerov.

**Záver:** Kombinácia viacerých biomarkerov spolu s fenotypizáciou sepsy a genetickou stratifikáciou pacientov môže zlepšiť diagnostiku a manažment sepsy pri termickom úraze. Na zavedenie týchto prístupov do klinickej praxe sú však nevyhnutné ďalšie prospektívne a validované štúdie.

**Kľúčové slová:** sepsa, infekcia, termický úraz, zápalové parametre, imunitný systém

## Sepsis biomarkers in thermal injury

**Introduction:** Sepsis is one of the most common and severe complications in patients with major thermal injuries. Differentiating between systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and early-stage infection is often challenging, frequently resulting in excessive empirical antibiotic therapy. The search for reliable and early biomarkers that enable accurate diagnosis of sepsis remains ongoing.

**Objective:** This narrative review summarizes current knowledge on the use of biomarkers in the diagnosis and prognosis of sepsis in the context of thermal injury. Special attention is given to acute-phase reactants, molecular markers such as presepsin and microRNAs, as well as the role of genetic predisposition and sepsis phenotypes.

**Results:** Biomarkers including procalcitonin (PCT), presepsin (sCD14-ST), IL-6, IL-8, IL-10, and selected microRNAs (e.g., miRNA-25, miR-150) have demonstrated clinical potential for early identification of sepsis, monitoring disease progression, and predicting mortality. However, their utility is limited by factors such as sampling time, the presence of non-infectious inflammatory responses (SIRS), and the immunological heterogeneity of patients. The concept of sepsis phenotypes further underscores the need for a personalized approach to biomarker interpretation.

**Conclusion:** The combination of multiple biomarkers with sepsis phenotyping and genetic stratification of patients may enhance the diagnosis and management of sepsis in burn injuries. However, further prospective and validated studies are necessary to implement these approaches into clinical practice.

**Key words:** sepsis, infection, thermal injury, inflammatory markers, immune system

Slov. chir., 2025;22(1e):9-14

## Úvod

Rozsiahle popáleniny patria medzi úrazy asociované s vysokou morbiditou a mortalitou. Napriek tomu, že termický úraz je traumou kože a podkožných mäkkých tkanív, následný klinický priebeh typicky vedie k dysfunkcii alebo až k zlyhávaniu jedného alebo viacerých orgánových systémov (1). Bezprostredne po termickom úraze dochádza k rozvoju aseptickú systémovú zápalovú reakciu (SIRS). SIRS je definovaný ako neprimeraná obranná reakcia organizmu na škodlivý stresor, najčastejšie infekciu či traumou, ktorej úlohou je lokalizovať

a eliminovať exogénnu či endogénnu noxu (2). Vo včasnej fáze popálenín, bezprostredne po úraze, ide o neprimeranú zápalovú odpoveď na samotnú traumou a nie o sepsu, ktorá sa rozvíja až v ďalšom klinickom priebehu po kolonizácii a infekcii samotnej rany. Okrem SIRS sa u pacientov paralelne rozvíja aj kompenzačný protizápalový syndróm (CARS), čo vedie k imunosupresii, pre ktorú je typické zvýšenie aktivity adaptívnej imunity a zníženie aktivity vrodenej imunity (3, 4). Táto dysregulácia imunitného systému významne prispieva k rozvoju ranovej infekcie a následne sepsy. Sepsu definu-

jeme podľa definície Sepsis-3 ako život ohrožujúcu orgánovú dysfunkciu v dôsledku dysregulovanej odpovede organizmu na infekciu (5). Sepsa patrí k jednej z hlavných príčin mortality u ťažko popálených pacientov (6). Aktuálne však nedisponujeme spoľahlivými pomôckami, ktoré dokážu s vysokou presnosťou oddiferencovať, či zápalová reakcia organizmu, v klinickej praxi hodnotená častokrát laboratórnymi zápalovými parametrami, je v danom čase odpoveďou na samotný termický úraz alebo už ide o reakciu na infekciu, bakteriémiu, alebo v čase SIRS už o sepsu. Diferenciálno-diagnostické

postupy však navyše komplikuje aj súčasne prebiehajúci hypermetabolický stav, ktorý sa prejavuje zvýšenou telesnou teplotou, tachykardiou, tachypnoe a zmenami v počte leukocytov a trombocytov. Tieto parametre sú taktiež zmenené pri SIRS aj pri infekcii, prípadne sepsy, preto je ich využitie pri diagnostike infekcie u popálených pacientov nespoľahlivé (7). Vzhľadom na absenciu spoľahlivých diskriminantov aseptického SIRS od sepsy vyvstáva problematika empiricky nasadzovaných antibiotík ešte v čase pred rozvinutím infekcie. Dôležité je, že najnovšie zistenia neprinášajú benefit v podobe nižšieho rizika neskoršej infekcie a sepsy. Naopak, vedú k budovaniu rezistencie mikroorganizmov, čo je asociované s predĺženým trvaním hospitalizácie a početnými infekciami (4, 8, 9, 10, 11). Ďalším problémom pri hlbokých popáleninách je zmena farmakokinetických vlastností antibiotík, keď dochádza k nedostatočnej koncentrácii antibiotík v tkanive, a tým k zlyhaniu antibiotickej liečby, novej toxicite lieku a budovaniu rezistencie. Multirezistentné kmene sú stále významnejším problémom u týchto pacientov (12, 13). Avšak včasná antibiotická liečba je kľúčová pri liečbe sepsy, čo zdôrazňuje nutnosť včasnejšej identifikácie a liečby infekcie. Súčasný štandard je založený na kultivácii a testovaní mikrobiálnej citlivosti. Tieto postupy sú používané už desaťročia, pričom diagnóza sa oneskoruje o niekoľko dní, čo komplikuje definitívnu diagnózu a liečbu.

Biomarker môžeme zdefinovať ako merateľnú látku, ktorej prítomnosť svedčí o určitom jave v organizme. Tieto látky môžu umožniť včasnú identifikáciu pacientov so sepsou, a tým uľahčiť skoršiu diagnostiku a liečbu. Ideálny biomarker sepsy by nielen pomohol pri skoršej a presnejšej identifikácii sepsy, ale tiež by pomohol nasmerovať antibiotickú liečbu, stratifikovať riziko u pacientov a bol by klinicky merateľný (14). V súčasnosti žiaden biomarker nespĺňa všetky tieto kritériá. Študované biomarkery sa od seba značne líšia, vieme ich klasifikovať do nasledujúcich kategórií: reaktanty akútnej fázy, molekulárne vzorce asociované s poškodením (DAMP – damage associated molecular patterns), hematologické parametre, metabolické markery,

molekulárne vzorce asociované s patogénmi (PAMP – pathogen associated molecular patterns) a markery orgánovej dysfunkcie. V tomto prehľadovom článku prinášame naratívny prehľad aktuálne dostupných biomarkerov, ich schopnosti diskriminácie a ich limitácie v klinickej praxi.

### Fenotypy sepsy

Sepsa predstavuje klinický syndróm s mimoriadne vysokou heterogenitou, ktorý sa medzi jednotlivcami líši nielen v priebehu a odpovedi na liečbu, ale aj v patofyziologických a imunitných reakciách. V posledných rokoch sa preto dostáva do popredia koncept tzv. fenotypov sepsy, ktorý môže zásadným spôsobom zmeniť prístup k diagnostike, stratifikácii rizika a individualizácii liečby pacientov so sepsou. Fenotypizácia umožňuje rozdelenie pacientov do podskupín na základe fyziologických parametrov, biochemických markerov, demografických údajov a klinickej odpovede na liečbu. Jedna z najvýznamnejších štúdií v tejto oblasti bola publikovaná Seymoreom et al. (15), ktorí analyzovali kohortu 20189 pacientov spĺňajúcich kritériá Sepsis-3 v priebehu prvých 6 hodín po príchode do zdravotníckeho zariadenia (5). Na základe analýzy fyziologických dát, priebehu liečby a odpovede na intervenciu identifikovali štyri hlavné fenotypy sepsy:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  a  $\delta$ . Tieto fenotypy boli následne validované v nezávislej kohorte 43 086 pacientov.

- Fenotyp  $\alpha$  (33 %): najčastejší, charakterizovaný pacientmi s najnižšou potrebou vazopresorov a miernejším klinickým priebehom.
- Fenotyp  $\beta$  (27 %): zahrnuje najmä starších pacientov s viacerými chronickými ochoreniami a preexistujúcou renálnou dysfunkciou.
- Fenotyp  $\gamma$  (27 %): spájaný so zvýšenou zápalovou odpoveďou, respiračnou dysfunkciou a výraznou aktiváciou imunitného systému.
- Fenotyp  $\delta$  (13 %): najzávažnejší variant s prítomnosťou pečenej dysfunkcie, septického šoku a najvyššou mortalitou.

Modelovanie simulácií založených na údajoch z randomizovaných klinických štúdií ukázalo, že odpoveď na

liečbu sa medzi jednotlivými fenotypmi významne líši – s pravdepodobnosťou prospechu nad 33 % až po riziko poškodenia presahujúce 60 %. Tieto údaje naznačujú, že účinnosť biomarkerov v predikcii sepsy a septického šoku môže byť úzko spätá s konkrétnym fenotypom pacienta. Z uvedeného vyplýva, že aplikácia biomarkerov ako diagnostických a prognostických nástrojov v sepsy si vyžaduje ich validáciu v kontexte jednotlivých fenotypov. Výsledkom môže byť vývoj presnejších algoritmov pre klinické rozhodovanie, ktoré zohľadňujú biologickú variabilitu a umožnia cieľnejší a účinnejší terapeutický prístup. Integrácia fenotypov do klinickej praxe tak predstavuje perspektívny krok smerom k personalizovanej medicíne v oblasti intenzívnej starostlivosti o pacientov so sepsou.

### Reaktanty akútnej fázy

Reaktanty akútnej fázy sú zápalové markery, ktoré výrazne menia svoju plazmatickú koncentráciu počas zápalu. Sú to dôležité molekuly produkované v pečeni počas akútnej aj chronickej zápalovej reakcie (16). Medzi najviac skúmané biomarkery sepsy patrí prokalcitonín (PCT), C-reaktívny proteín (CRP) a cytokíny. Každý biomarker sa vyznačuje unikátnou charakteristikou, ktorá niekedy uľahčuje, inokedy obmedzuje jeho použitie ako biomarkera sepsy pri popáleninách.

### Prokalcitonín

Prokalcitonín (PCT) je prekurzorom hormónu kalcitonín, pozostávajúci z 116 aminokyselín, v súčasnosti patrí k jedným z najviac preskúmaných biomarkerov. Je produkovaný najmä v C-bunkách štítnej žľazy a zúčastňuje sa na metabolizme vápnika. PCT je taktiež tvorený v iných tkanivách, vrátane pečene, obličiek, pľúc a v tukovom tkanive ako odpoveď na endotoxíny, cytokíny a ďalšie mediátory, ktoré sú uvoľňované počas infekcie (17). Tvorba PCT je regulovaná CALC-1 génom, ktorý je normálne potláčaný v neendokrinnom tkanive. Transkripciu CALC-1 génu stimuluje bakteriálna infekcia, čo vedie k zvýšenej produkcii PCT v časovom rozmedzí od 3 do 20 hodín od začiatku bakteriálnej

infekcie. Keďže PCT má relatívne krátke polčas rozpadu 25 až 30 hodín, po zvládnutí bakteriálnej infekcie hladiny PCT klesajú každý deň o polovicu (18). Plazmatická koncentrácia PCT u zdravých jedincov je veľmi nízka (<0,1 ng/ml). Vyššia plazmatická koncentrácia PCT koreluje so závažnosťou sepsy (19, 20). Existujú silné klinické dôkazy, že PCT umožňuje rozlíšenie medzi neinfekčnou systémovou zápalovou odpoveďou a mikrobiologickou infekciou baktériami alebo mykotickými patogénmi. Niekoľko štúdií potvrdzuje užitočnosť PCT ako spoľahlivého ukazovateľa na riadenie antibiotickej terapie u pacientov s komunitnými pneumóniami a pri sepe u pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti (21).

Ukázalo sa, že PCT predstavuje spoľahlivejší marker na odlíšenie medzi septickými a neinfekčnými komplikáciami u pacientov s popáleninami než tradične používané biomarkery, ako sú C-reaktívny proteín či počet bielych krviniek (WBC). Podľa Lavrentievej et al. (7) bola identifikovaná optimálna prahová hodnota PCT 1,5 ng/ml, pričom pri tejto koncentrácii dosahovala diagnostická citlivosť 82 % a špecificita 91,2 % u pacientov s ťažkými popáleninami, u ktorých sa rozvinula sepsa (7). Dopĺňa to aj rozsiahla metaanalýza, ktorá preukázala vysokú citlivosť 88 % a špecificitu 89 % pri použití PCT na diferenciálnu diagnostiku sepsy a neinfekčných stavov u tejto skupiny pacientov, zatiaľ čo CRP v rovnakom kontexte vykazoval nižšiu špecificitu (57,5 %) napriek relatívne porovnateľnej citlivosti (85,5 %) (22). Ďalšia systematická metaanalýza od Rena et al. (23) potvrdila prínos PCT pri rozlišovaní sepsy od neinfekčných komplikácií v populácii pacientov s popáleninami. Autori uviedli plochu pod krivkou SROC 0,92, čo naznačuje veľmi dobrú diagnostickú presnosť testu. Priemerná citlivosť predstavovala 74 % a špecificita 88 %, pričom jednotlivé štúdie uvádzali diagnostické prahy PCT v rozmedzí 0,534 až 3 ng/ml (23). Tieto závery sú v súlade so staršou metaanalýzou od Cabrala et al. (21), kde bola plocha pod krivkou 0,87, citlivosť 77 % a špecificita 65 % (21). Okrem diagnostického významu sa uvažuje aj o klinickom využití PCT pri riadení antibiotickej terapie, najmä pri deeskalácii liečby

u pacientov s bakteriálnymi infekciami. Štúdie realizované na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) preukázali, že využitie PCT na ukončenie antibiotickej liečby môže viesť k skráteniu jej trvania o viac ako 3 dni (21).

### C-reaktívny proteín

C-reaktívny proteín (CRP) predstavuje široko využívaný marker akútnej zápalovej odpovede, ktorý je syntetizovaný v hepatocytoch v reakcii na pôsobenie prozápalových cytokínov, ako sú tumor nekrotizujúci faktor (TNF), interleukín-1 (IL-1) a interleukín-6 (IL-6), uvoľňovaných makrofágmi a T-lymfocyty. V systémovej cirkulácii sa CRP viaže na membrány poškodených buniek a baktérií, čím aktivuje komplementový systém (7). Hladiny CRP sa zvyšujú v raných štádiách zápalu a infekcie, avšak tento marker nediskriminuje medzi miernymi a závažnými infekčnými stavmi. Navyše zostáva perzistentne zvýšený počas celej infekčnej epizódy, čo obmedzuje jeho využiteľnosť pri hodnotení účinnosti liečby alebo pri rozhodovaní o predčasnom ukončení antibiotickej terapie (24). Napriek tomu Permatasari et al. uvádza, že zvýšená plazmatická koncentrácia CRP môže indikovať primeranú odpoveď na antibiotickú liečbu (22). Podľa Sierru et al. predstavuje hladina CRP vyššia ako 80 mg/l hranicu, ktorá dokáže odlíšiť infekčnú zápalovú odpoveď od iných typov zápalov, čo poukazuje na potenciálnu prediktívnu hodnotu CRP v prípade infekcie (25). Vzťah medzi CRP a sepsou bol skúmaný Jeschke et al. na súbore 918 pediatrických pacientov s popáleninami. Výsledky ukázali, že hoci CRP nekoreluje so závažnosťou infekcie ani s výskytom sepsy, existuje významná korelácia medzi jeho hladinami a rozsahom popálenia, ako aj mortalitou ( $p < 0,05$ ). Štúdia taktiež odhalila významne vyššie hladiny CRP u dievčat v porovnaní s chlapcami ( $p < 0,05$ ) (26). V ďalších výskumoch sa potvrdilo, že zvýšená koncentrácia CRP v plazme je asociovaná s výskytom sepsy najmä u starších pacientov s popáleninami, pričom pri hladine  $\geq 10$  mg/l dochádza v tejto skupine k dvojnásobnému zvýšeniu rizika úmrtia (27).

Pokroky v oblasti laboratórnej diagnostiky umožnili zavedenie testova-

nia C-reaktívneho proteínu (CRP) s vyššou analytickou citlivosťou, čím sa otvorila možnosť detegovať aj nízke hladiny CRP a zaznamenávať jemné dynamické zmeny v jeho koncentráciách. Tento typ testovania, známy ako vysoko senzitívny CRP test (high-sensitivity CRP, hsCRP), sa pôvodne uplatňoval najmä v oblasti diagnostiky a stratifikácie rizika kardiovaskulárnych ochorení. V posledných rokoch sa však rozšírilo jeho využitie aj na predikciu rizika rozvoja sepsy, kde sa ukazuje ako potenciálne špecifickejší biomarker. Výsledky jednej zo štúdií, ktorá analyzovala údaje hsCRP u osôb žijúcich v komunite, naznačujú, že zvýšené bazálne hodnoty hsCRP môžu predstavovať nezávislý rizikový faktor pre vznik sepsy, čo poukazuje na jeho možnú úlohu pri včasnej identifikácii rizikových jedincov v populácii (28). Využitie hsCRP na pacientoch s popáleninami doteraz preukázané nebolo.

### Plazmatický N-terminálny fragment mozgového natriurického peptidu typu B (NT-proBNP)

Plazmatický N-terminálny fragment mozgového natriurického peptidu typu B (NT-proBNP) sa štandardne používa ako biomarker srdcovej dysfunkcie. Je uvoľňovaný kardiomyocytmi ako reakcia na zvýšenie objemu a stres na steny srdca. Hladiny NT-proBNP sú taktiež ovplyvnené sepsou a šokom, avšak tento mechanizmus nie je doposiaľ úplne pochopený (29, 30). Kardiálna insuficencia a akútna dilatácia komôr spojená so sepsou a šokom spôsobuje vzostup plazmatickej hladiny NT-proBNP. Vzhľadom na to NT-proBNP môže slúžiť ako biomarker sepsy u popálených pacientov, problémom však je, že kardiálne zlyhanie nie je včasným fenoménom pri sepe, čo môže výrazne limitovať využitie daného parametra. Užitočnosť NT-proBNP pri sepe u popálených pacientov ešte nie je dokázaná a jeho využitie môže byť limitované ďalšími faktormi ako je čas spracovania, komorbidity pacienta, či už existujúca srdcová dysfunkcia.

### Presepsín (sCD14-ST)

Presepsín (PRS) patrí medzi biomarkery, ktoré vykazujú významný



diagnostický potenciál pri identifikácii sepsy u pacientov s popáleninami. Ide o derivát CD14 (cluster of differentiation 14), čo je membránový glykoproteín exprimovaný na povrchu monocytov a makrofágov (mCD14). Tento receptor s vysokou afinitou viaže lipopolysacharidové komplexy (LPS), ktoré sú súčasťou bunkovej steny gram-negatívnych baktérií, a následne aktivuje zápalovú odpoveď prostredníctvom signálnej dráhy sprostredkovanej TLR4 (toll like receptor 4) (31). Rozpusťná forma CD14 (sCD14), produkovaná hepatocyty, je počas zápalu štiepená plazmatickými proteázami za vzniku skrátenej formy sCD14-ST, známej ako presepsín. Tento proces je indukovaný fagocytózou baktérií granulocytmi, počas ktorej sa aktivujú enzýmy ako elastáza a katepsín D (32). Okrem LPS je membránový CD14 schopný viazať aj peptidoglykán, čo rozširuje jeho pôsobenie aj na gram-pozitívne baktérie (31). Viaceré štúdie a metaanalýzy potvrdili, že presepsín dosahuje vyššiu diagnostickú senzitivitu a špecifickosť pri detekcii sepsy v porovnaní s inými biomarkermi ako sú CRP, IL-6 a PCT. Koncentrácie PRS v rozmedzí 317 – 719 pg/ml boli identifikované ako diagnosticky relevantné pri potvrdení sepsy (4). Okrem toho presepsín spolu s endotoxínom prispieva k aktivácii zápalovej kaskády (33). S jeho krátkym polčasom rozpadu (4 – 5 hodín) oproti PCT (12 – 24 hodín) umožňuje rýchlejšie terapeutické rozhodovanie a včasné začatie liečby (34).

Madenci et al. (35) poukázali na to, že zvýšenie plazmatickej hladiny presepsínu predchádza vzostupu PCT, CRP a WBC približne o jeden deň, čím sa zvyšuje jeho hodnota pri skorej diagnostike sepsy (35). V štúdií Endo et al. (36) sa preukázala vyššia špecifická presepsínu v porovnaní s PCT, pričom bola zaznamenaná vyššia miera falošne pozitívnych výsledkov PCT u pacientov s pridruženou traumou. Optimálna prahová hodnota pre presepsín bola stanovená na 600 pg/ml, pri ktorej dosahoval senzitivitu 87,8 % a špecifickosť 81,4 % (36). Shozushima et al. (37) zistili, že pacienti so sepsou alebo lokálnou infekciou mali signifikantne vyššie koncentrácie presepsínu ako pacienti vykazujúci len znaky SIRS bez infekcie, čo poukazuje na jeho diskrimi-

načnú schopnosť (37). Zvýšené hodnoty presepsínu boli zároveň zaznamenané pri chronickom ochorení obličiek a infekciách sprevádzaných leukopéniou, čo naznačuje, že okrem monocytov môžu byť do jeho produkcie zapojené aj iné bunkové populácie (32).

Napriek týmto sľubným výsledkom je potrebné poznamenať, že presepsín nie je špecifický výlučne pre sepsu, keďže jeho hladiny môžu byť zvýšené aj pri iných zápalových stavoch. Preto nemôže byť použitý ako samostatný diagnostický marker (4). Okrem toho je výskum jeho využiteľnosti u popálených pacientov zatiaľ limitovaný. Hoci dostupné štúdie naznačujú jeho diagnostický a prognostický potenciál, súčasné dôkazy nie sú dostatočné na formulovanie jednoznačných klinických odporúčaní pre túto špecifickú populáciu. Je preto nevyhnutné pokračovať vo výskume, ktorý objasní klinickú hodnotu presepsínu v kontexte popáleninovej medicíny.

### Interleukíny

Zo skupiny interleukínov bolo navrhnutých množstvo potenciálnych biomarkerov sepsy. Interleukíny môžeme klasifikovať na prozápalové a protizápalové. Medzi prozápalové interleukíny asociované so sepsou môžeme zaradiť tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukín-6 (IL-6) a interleukín-8 (IL-8). K protizápalovým markerom patrí interleukín-10 (IL-10) (38). Plazmatická hladina cytokínov je ovplyvnená množstvom faktorov, vrátane orgánovej dysfunkcie, genetickou variabilitou, komorbiditami a taktiež časom odberu vzorky (39).

### Tumor necrosis factor alpha

Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) je jedným z najviac preskúmaných cytokínov. Je produkovaný viacerými bunkami ako odpoveď na množstvo stresorov, vrátane endotoxínu, bakteriálnych produktov, pri hypoxémii, ischemii, reperfúzii a pri aktivácii komplementu. TNF- $\alpha$  vykonáva niekoľko fyziologických funkcií, a to aktivuje monocyty, makrofágy a natural killer (NK) bunky, taktiež sa podieľa na indukcii apoptózy a prežitia buniek, spôsobuje vazodilatáciu prostredníctvom indukcie tvorby oxidu dusnatého. TNF- $\alpha$  podporuje chemota-

xiu neutrofilov, aktivuje protrombotické a fibrinolytické dráhy (40). Plazmatická hladina TNF- $\alpha$  je zvýšená u pacientov po termickom úraze, pričom vyššie hladiny sú asociované s rozvojom sepsy (4, 41).

### Interleukín-6

Interleukín-6 (IL-6) je známy zápalový biomarker, ktorý má jednu z najrýchlejších odpovedí na rozvíjajúcu sa sepsu. Plazmatická koncentrácia tejto molekuly vzrastá do niekoľkých hodín, najvyššiu koncentráciu dosahuje do 6 hodín po termickom úraze. Klinický význam IL-6 vo včasnej fáze sepsy u popálených pacientov zatiaľ nebol potvrdený (42). Makrofágy zohrávajú dôležitú úlohu na začiatku zápalovej fázy, najmä produkciou prozápalových cytokínov, vrátane IL-6. Počas termického úrazu majú makrofágy zvýšenú kapacitu na tvorbu prozápalových mediátorov, čo bolo potvrdené na základe štúdií, kde boli namerané zvýšené hladiny IL-6 u popálených pacientov (43). Plazmatická hladina IL-6 koreluje s rozsahom popálenia a perzistentne vysoké hladiny IL-6 môžu súvisieť so závažnosťou termického úrazu ako aj s mortalitou (44). IL-6 má silnú prediktívnu hodnotu pri detekcii infekcie krvného riečiska, zvlášť pri gram-negatívnych patogénach ( $p < 0,001$ ) (42).

### Interleukín-8

Interleukín-8 (IL-8) je prozápalový cytokín, ktorý podporuje migráciu a aktiváciu neutrofilov, indukuje chemotaxiu a oxidačné vzplanutie. Je produkovaný makrofágmi, monocytmi a bunkami endotelu. Potenciálne využitie IL-8 ako prediktora sepsy u popálených pacientov bolo prvýkrát opísané v roku 1995, keď prebehla štúdia na 27 dospelých pacientoch, kde sa ukázalo, že IL-8 dosahuje maximálnu plazmatickú hodnotu po termickom úraze a druhé maximum bolo prítomné iba u pacientov, u ktorých sa vyvinula sepsa (4, 45, 46). Štúdia na pediatrickej populácii s popáleninami v rozsahu viac ako 30 % TBSA potvrdila, že zvýšenie plazmatickej koncentrácie IL-8 aspoň nad 234 pg/ml je asociované so sepsou a orgánovou dysfunkciou po termickom úraze. IL-8 je dôležitý v dvoch hlavných procesoch, ktoré môžu determinovať prežitie po popálení, a to

je remodelácia tkaniva a zápalová odpoveď (47). Využitie IL-8 ako biomarkera sepsy, zvlášť z hľadiska sledovania jeho dynamiky je zaujímavé, avšak v našich podmienkach sa nevyužíva.

### Interleukín-10

Interleukín-10 (IL-10) predstavuje významný protizápalový cytokín, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v regulácii imunitnej odpovede prostredníctvom modulácie proliferácie a aktivity imunitných buniek, čím potláča nadmernú zápalovú reakciu. Zvýšené plazmatické hladiny IL-10 boli opakovane asociované s rozvojom sepsy (48). IL-10 pôsobí inhibične na syntézu viacerých prozápalových cytokínov, vrátane TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 a IL-12, čím prispieva k udržiavaniu imunologickej homeostázy (49). Koncentrácia IL-10 v sére je po termickom úraze zvýšená, ale postupom času klesá, výnimkou sú pacienti so sepsou, preto bol navrhnutý ako marker sepsy a mortality u popálených pacientov (48). Jeho plazmatické hladiny pozitívne korelujú so závažnosťou klinického obrazu sepsy a výškou mortality. Nadmerná expresia IL-10 vedúca k imunosupresii predstavuje významný rizikový faktor u septických pacientov (50). Využitie IL-10 ako markera sepsy si vyžaduje ďalší výskum v dôsledku interakcie viacerých dejov, a to priebehu sepsy, imunosupresie a uvoľňovania samotného IL-10.

### Analýza genómu

Analýza genómu môže mať uplatnenie pri identifikácii pacientov so zvýšeným rizikom rozvoja sepsy. Boli sledované špecifické polymorfizmy asociované so sepsou pri termickom úraze, vrátane IL-6-174G, IL-17F 7488 s cieľom určiť, či ide o nezávislý prediktor sepsy aj u pacientov s menej závažnými popáleninami (51). Nosičstvo alely G TLR4+896 pre toll like receptor 4 (TLR4) u pacientov po popálení spôsobilo minimálne 1,8-násobné zvýšené riziko rozvoja sepsy. Nosičstvo alely A TNF- $\alpha$ -308 spôsobilo podobne zvýšené riziko v porovnaní s homozygotmi (52). Napriek tomu komplexnosť genetických interakcií a variabilita ich vplyvu na zápalovú odpoveď poukazujú na potrebu ďalšieho rozsiahleho výskumu. Presné stanovenie

klinicky významných polymorfizmov by mohlo viesť k vytvoreniu genetických skríningových nástrojov, ktoré by napomohli včasnej identifikácii rizikových pacientov a optimalizácii terapeutického prístupu.

### MikroRNA

MiRNA je zložená z nekódujúcej sekvencie RNA pozostávajúcej z 21 až 26 nukleotidov. Jej úlohou je regulovať génovú expresiu prostredníctvom posttranskripčných represorov (53). MiRNA sa nachádza takmer vo všetkých telesných tekutinách, vrátane séra, plazmy, plnej krvi, moču, cerebrospinálneho moku a potu. Podieľa sa na interakciách medzi vrodenu imunitou, apoptózou a funkciou mitochondrií. Do dnešného dňa bolo objavené veľké množstvo molekúl miRNA, dokázalo sa, že majú úlohu v dolaďovaní bunkových procesov kľúčových pre vývoj organizmu, homeostázu, neurobiológiu, imunobiológiu a kontrolu infekcie (54). Profilovanie expresie miRNA u nepopálených pacientov so sepsou dokazuje koreláciu medzi dysreguláciou miRNA a klinickými príznakmi sepsy. Yao et al. (55) vo svojej štúdii opísal, že miRNA-25 má klinicky vyššiu presnosť na diagnostiku sepsy v porovnaní s PCT a CRP ( $p < 0,05$ ). Pokles hodnoty miRNA koreloval so závažnosťou sepsy, hladinou CRP aj PCT (55). U pacientov so sepsou bola identifikovaná znížená regulácia miR-495, miR-25 a miR-150, naopak zvýšená regulácia bola pri miR-16, miR-34a a miR223 (56). Tieto poznatky poukazujú na významný diagnostický a patofyziologický potenciál miRNA pri sepe. Zmeny v expresii špecifických miRNA môžu slúžiť ako citlivé a špecifické biomarkery na včasnú detekciu sepsy, monitorovanie jej závažnosti a predikciu prognózy. Vzhľadom na ich stabilitu v telesných tekutinách a ich úlohu v regulačných sieťach imunitnej odpovede predstavujú miRNA atraktívny cieľ pre vývoj personalizovanej diagnostiky a terapie sepsy.

### Záver

Sepsa predstavuje závažnú a častú komplikáciu ťažkých termických úrazov, ktorá významne prispieva k morbidite a mortalite postihnutých pacientov. Vzhľadom na komplexný patofyziologický

priebeh, imunitnú dysreguláciu a prekryvanie klinických príznakov so systémovou zápalovou odpoveďou (SIRS) a hypermetabolickým stavom je jej včasná diagnostika mimoriadne náročná. Bežne používané klinické a laboratórne parametre často nedokážu spoľahlivo rozlíšiť medzi infekčnými a neinfekčnými komplikáciami, čo poukazuje na potrebu identifikácie nových, spoľahlivých a rýchlo merateľných biomarkerov. Každý z týchto markerov poskytuje určitý prínos, avšak žiaden z nich nedisponuje ideálnymi charakteristikami samostatne. Významnú úlohu pritom zohráva aj genetická variabilita, čas odberu vzorky, rozsah popálenia, ako aj fenotyp sepsy, ktorý môže ovplyvňovať odpoveď na liečbu a presnosť interpretácie biomarkerov. Zavedenie fenotypizácie sepsy, spolu s kombinovaným využitím viacerých biomarkerov, môže predstavovať cestu k zlepšeniu stratifikácie rizika a k personalizovanému prístupu k liečbe. Na potvrdenie klinickej hodnoty jednotlivých biomarkerov v tejto špecifickej populácii sú však nevyhnutné ďalšie rozsiahle, prospektívne a dobre dizajnované štúdie. Výsledkom takéhoto prístupu by mohla byť nielen skoršia diagnostika sepsy, ale aj zníženie nadmerného podávania antibiotík, zníženie výskytu multirezistentných patogénov a celkové zlepšenie prognózy pacientov s ťažkými popáleninami.

*Autori článku čestne vyhlasujú, že nemajú žiadny potenciálny konflikt záujmov.*

### Literatúra

1. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury. Nat Rev Dis Primer. 2020;6(1):1-25.
2. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cit 29. máj 2025]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>
3. Moins-Teisserenc H, Cordeiro DJ, Audigier V, et al. Severe Altered Immune Status After Burn Injury Is Associated With Bacterial Infection and Septic Shock. Front Immunol. 2021;12:586195.
4. Palmieri TL, Heard J. Biomarkers of sepsis in burn injury: an update. Burns Trauma. 2025;13:tkae080.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810.
6. Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. Burns Trauma [Internet]. 01. december 2017 [cit 29. máj 2025];5. Available at: <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0089-5>
7. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury: What is the best indicator of sepsis? Burns. 2007;33(2):189-194.

8. Greenhalgh DG, Hill DM, Burmeister DM, et al. Surviving Sepsis After Burn Campaign. *Burns*. 2023;49(7):1487-1524.
9. Hill DM, Guido A, Sultan-Ali I, et al. A non-inferiority study comparing efficacy of preoperative prophylactic antibiotics for preventing infectious complications in patients with less severe burns. *Burns*. 2021;47(1):67-71.
10. Ramos G, Cornistein W, Cerino GT, et al. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. *J Hosp Infect*. 2017;97(2):105-114.
11. ISBI Practice Guidelines Committee, Ahuja RB, Gibran N, Greenhalgh D, et al. ISBI Practice Guidelines for Burn Care. *Burns*. 2016;42(5):953-1021.
12. Lu J, Yang M, Zhan M, et al. Antibiotics for treating infected burn wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(7):CD012084.
13. Udy AA, Roberts JA, Lipman J, et al. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;123:65-74.
14. Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I – currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care*. 2013;3:22.
15. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-2017.
16. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cit 10. máj 2025]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/>
17. Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Socio-Medica*. 2013;25(4):277-281.
18. Long B, Koyfman A. Ready for Prime Time? Biomarkers in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(1):109-122.
19. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*. 2000;26(2):S148-152.
20. Mokline A, Garsallah L, Rahmani I, et al. Procalcitonin: a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in burned patients. *Ann Burns Fire Disasters*. 2015;28(2):116-120.
21. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, et al. The Use of Procalcitonin (PCT) for Diagnosis of Sepsis in Burn Patients: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0168475.
22. Permatasari AAIY, Sanjaya IGPH, Widiana IGR, et al. Role of Procalcitonin and C-reactive Protein as Marker of Sepsis in Major Burn Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(F):197-203.
23. Ren H, Li Y, Han C, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: A meta-analysis. *Burns*. 2015;41(3):502-509.
24. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):609-634.
25. Sierra R, Rello J, Bailén MA, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 2004;30(11):2038-2045.
26. Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, et al. Can we use C-reactive protein levels to predict severe infection or sepsis in severely burned patients? *Int J Burns Trauma*. 2013;3(3):137-143.
27. Song J, Ozathil DK, El Ayadi A, et al. C-reactive protein elevation is associated with increased morbidity and mortality in elderly burned patients. *Burns*. 2023;49(4):806-812.
28. Wang HE, Shapiro NI, Safford MM, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Risk of Sepsis. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e69232.
29. Bhandari B, Cunningham J. The Role of Brain Natriuretic Peptide as a Prognostic Marker for Sepsis. *Cureus [Internet]*. 01. júl 2020 [cit 15. máj 2025]; Available at: <https://www.cureus.com/articles/35797-the-role-of-brain-natriuretic-peptide-as-a-prognostic-marker-for-sepsis>
30. Choi Y, Lee JH. Clinical usefulness of NT-proBNP as a prognostic factor for septic shock patients presenting to the emergency department. *Sci Rep*. 2024;14(1):10999.
31. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(13):1395-1400.
32. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M, et al. Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PLOS ONE*. 2019;14(9):e0215791.
33. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005;11(5):234-238.
34. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Presepsin as a Potential Prognostic Marker for Sepsis According to Actual Practice Guidelines. *J Pers Med*. 2020;11(1):2.
35. Madenci OC, Yakupoglu S, Benzonana N, et al. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*. 2014(40):664-669.
36. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2012;18(6):891-897.
37. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011;17(6):764-769.
38. Matsuura H, Matsumoto H, Osuka A, et al. Clinical Importance of a Cytokine Network in Major Burns. *Shock*. 2019;51(2):185.
39. Muñoz B, Suárez-Sánchez R, Hernández-Hernández O, et al. From traditional biochemical signals to molecular markers for detection of sepsis after burn injuries. *Burns*. 2019;45(1):16-31.
40. Surbatovic M, Veljovic M, Jevdjic J, et al. Immunoinflammatory Response in Critically Ill Patients: Severe Sepsis and/or Trauma. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:362793.
41. Abdel-Hafez NM, Saleh Hassan Y, El-Metwally TH. A Study on Biomarkers, Cytokines, and Growth Factors in Children With Burn Injuries. *Ann Burns Fire Disasters*. 2007;20(2):89-100.
42. Gille J, Jovicic J, Kremer T, et al. The predictive role of Interleukin 6 in burn patients with positive blood cultures. *Int J Burns Trauma*. 2021;11(2):123-130.
43. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns*. 2003;29(1):1-14.
44. Sierawska O, Małkowska P, Taskin C, et al. Innate Immune System Response to Burn Damage—Focus on Cytokine Alteration. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):716.
45. Vindenes H, Ulvestad E, Bjerknes R. Increased Levels of Circulating Interleukin-8 in Patients with Large Burns: Relation to Burn Size and Sepsis. *J Trauma Acute Care Surg*. 1995;39(4):635.
46. Nunez Lopez O, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, et al. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1107-1117.
47. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, et al. Predictive Value of IL-8 for Sepsis and Severe Infections after Burn Injury - A Clinical Study. *Shock Augusta Ga*. 2015;43(3):222-227.
48. Csontos C, Foldi V, Pálincas L, et al. Time course of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in patients with burns—Prognostic value of interleukin-10. *Burns*. 2010;36(4):483-494.
49. Opal SM, DePalo VA. Anti-Inflammatory Cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162-1172.
50. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, et al. 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):176-180.
51. Accardo Palumbo A, Forte GI, Pileri D, et al. Analysis of IL-6, IL-10 and IL-17 genetic polymorphisms as risk factors for sepsis development in burned patients. *Burns*. 2012;38(2):208-213.
52. Barber R, Aragaki C, Rivera-Chavez F, et al. TLR4 and TNF-α polymorphisms are associated with an increased risk for severe sepsis following burn injury. *J Med Genet*. 2004;41(11):808-813.
53. Flynt AS, Lai EC. Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity. *Nat Rev Genet*. 2008;9(11):831-842.
54. Correia CN, Nalpas NC, McLoughlin KE, et al. Circulating microRNAs as Potential Biomarkers of Infectious Disease. *Front Immunol*. 2017;8:118.
55. Yao L, Liu Z, Zhu J, et al. Clinical evaluation of circulating microRNA-25 level change in sepsis and its potential relationship with oxidative stress. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):7675-7684.
56. Guo H, Tang L, Xu J, et al. MicroRNA-495 serves as a diagnostic biomarker in patients with sepsis and regulates sepsis-induced inflammation and cardiac dysfunction. *Eur J Med Res*. 2019;24:37.

#### MUDr. Tomáš Demčák

Klinika popálenín a rekonštrukčnej chirurgie  
Nemocnica AGEL Košice-Šaca  
Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca  
[tomasdemcak135@gmail.com](mailto:tomasdemcak135@gmail.com)