

(A II. sz. Kémiai Intézetnek ebben az időben Lengyel Béla professzor volt az igazgatója.)

A kémia évének története nagyon jól jellemzi a természettudományok összefonódását, egymásra épülését. A fizikus-matematikus Marie-Curie kémiatudásának köszönhetően két új, radioaktív elem felfedezését. Igaz viszont, hogy fizikai ismeretei, illetve fizikus férje és sógora eredményei nélkül nem jutott volna el addig a gondolatig, hogy az uránércben keresni kell az uránon kívüli, más radioaktív elemeket is. Így adta a fizika az impulzust az induláshoz és a kémia a tudást a felfedezés kiteljesedéséhez.

A nukleáris tudomány eredményei az élő és élettelen természettudományok szinte minden területén alkalmazást nyertek. A nukleáris tudomány a természettudományok

motorja volt a 20. században. Ezt az állítást a tudományterület által elnyert ötvenhét Nobel-díj is igazolja.

A polónium és rádium felfedezésének centenáriumi évében, 1998. szeptember 17–20. között a Lengyel Tudományos Akadémia konferenciát szervezett a Lengyel Köztársaság akkori elnöke, Aleksander Kwaśniewski elnökletével. A Curie családot egy unoka, Professor *Hélène* Langevin-Joliot képviselte. A külföldi résztvevők és előadók között számos Nobel-díjas volt, és a tudományos akadémiák nagy része is képviseltette magát. Az MTA e sorok íróját delegálta a konferenciára. Akadémiánk küldöttként a nukleáris tudomány magyarországi kezdeteiről tartottam előadást.

Kulcsszavak: kémia éve, polónium, rádium

IRODALOM

- Becquerel, Henri (1900): Sur la transparence de l'aluminium pour la rayonnement du radium. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 130, 1154. <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3086n.image.f1154>
- Curie, Ève (1962): *Madame Curie. Sikerkönyvek sorozat.* Gondolat, Budapest, 128.
- Curie, Pierre – Curie, Mme Pierre (1898a): Sur une substance nouvelle radioactive, contenue dans la Pechblende. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 127, 175.
- Curie, Pierre – Curie, Mme P. – Bémont, G. (1898b): Sur une nouvelle substance fortement radioactive, contenue dans la Pechblende. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 127, 1215–1217.
- Debiérne, André-Louis (1899): Sur une nouvelle matière radio-active. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 129, 593. <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3085b/f593.table>
- Lengyel Béla (1898): Néhány gáz hatása a photograph-

- lemezre. Mathematikai és Természettudományi Értesítő. 16, 5, 365–377.
- Rutherford, Ernst (1899): Uranium Radiation and the Electrical Conduction Produced by It. Philosophical Magazine. Series 5, XLVII, 109–163.
- Rutherford, Ernst (1900): A Radioactive Substance Emitted from Thorium Compounds. Philosophical Magazine. 5, 1–14.
- Schmidt, Gerhard Carl (1898): Über die vom Thorium und den Thoriumverbindungen ausgehende Strahlung. Verhandlungen der Physikalischen Gesellschaft zu Berlin. 17, 14–16.
- Sklodowska-Curie, Marie (1898): Rayons émis par le composé de l'Uranium et du Thorium. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 126, 1101.
- Tangl Károly (1896): Láthatatlan sugarak. Mathematikai és Fizikai Lapok. 5, 188.
- Villard, Paul (1900) Sur la Réflexion et la Réfraction des Rayons Cathodiques et des Rayons Déviés du Radium. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 130, 1010.

IMMUNHIÁNY ÉS NOZOKOMIÁLIS TÜDŐGYULLADÁS – GENOMIKAI VIZSGÁLATOK

Losonczy György

az MTA doktora, egyetemi tanár,
Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika
losonczy@pulm.sote.hu

RÖVID FOGALOMMAGYARÁZAT

- immunhiány:** a szervezet csökkent immunológiai védekezőképessége
- pneumónia:** mikrobiális eredetű tüdőgyulladás
- nozokomiális:** kórházban szerzett, kórházi eredetű
- T-limfocita:** csecsemőmirigyben differenciálódó nyiroksejt
- B-limfocita:** bursadependens nyiroksejt
- dendritikus sejt:** a szervezetben mindenhol előforduló, nyúlványos, nagy felszínű,

fagocitózisra és antigén prezentálásra képes sejt

alveoláris makrofág: a tüdő légúterfalában előforduló nagy falósejt

immunparalízis: a súlyos immunhiány egyik részjelensége, a dendritikus sejtek és a makrofágok antigén prezentációra való képtelensége

proinflammatorikus: gyulladást elősegítő

antiinflammatorikus: gyulladást gátló

CARS: compensatory antiinflammatory syndrome

apoptózis: programozott sejthalál

Fogalom, gyakoriság

Nozokomiális (kórházban szerzett) tüdőgyulladásról (pneumóniáról) beszélünk, ha a tüdőgyulladás a kórházi felvételt követő első 48–72 órán túl lép fel, és kizárható, hogy a beteg az inkubációs periódus alatt került felvételre. A nozokomiális pneumóniákat a területen (közösségben) szerzett formától megkülönbözteti a szóba jövő kórokozók spektruma, valamint az alapbetegséggel gyakran együtt kialakuló szerzett immunhiányos állapot. Nozokomiális pneumóniákat gyak-

ran antibiotikum-rezisztens, úgynevezett *kórházi* baktériumtörzsek okoznak. Ezek között számos, viszonylag alacsony virulenciájú törzs is előfordul, melyek szinte kizárólag akkor válnak kórokozóvá, ha a megfertőzött egyén immunhiányos (például szív-érkeringési betegség, baleset, daganat vagy más gyakori betegség miatt és inkább idősebb korban).

A fejlett országok statisztikái szerint (Henderson – Fishman, 2008) a kórházban kezelt összes beteg (sebészet, szülészeti-nőgyógyászat, belgyógyászat, ideg-elmegyógyászat, gyer-

mekgyógyászat stb.) mintegy 0,5–1,0%-a nozokomiális pneumóniát kap kórházi kezelése során. Nincs hazai megbízható kimutatás, de hozzávetőleg annyi kórházi pneumóniás beteggel kell számolni évente, amennyi a tüdőcarcinóma incidencia (~6000/év). A nozokomiális pneumónia halálzárosa magas, 30–70% (2000–4000 haláleset/év). Kezelési költsége egymillió forint/beteg felett becsülhető, mert gyakran lesz szükség intenzív osztályos ellátásra, és a széles spektrumú, intravénás antibiotikumok drágák. A nozokomiális pneumónia, az ezzel gyakran együtt előforduló szepszis, a súlyos szepszis és szepikus sokk világszerte egyre gyakoribb. A letális kimenetellel összefüggésbe hozható kórokozók között számolni kell a gram-pozitív *Enterococcus* fajokkal, *Staphylococcusokkal*, a gram-negatív *Pseudomonas aeruginosával*, az *Escherichia colival*, *Klebsiella pneumoniae*vel és a legelesettebbekben különféle gombákkal (Henderson – Fishman, 2008).

A nozokomiális pneumóniát kiváltó kórokozók főként aspiráció, máskor inhaláció útján, megint máskor a vérárammal, esetleg közvetlen ráterjedés révén kerülnek a tüdőbe. Igazolták, hogy kórházi befekvés után megváltozik a száj-garatüregi bakteriális flóra, a szokásos bakteriális flórát felváltják az osztályra jellemző, ott univerzálisan előforduló törzsek (lásd fent). A száj-garatüregbe a beteg kezéről kerülnek, a beteg kezére pedig a tárgyakról (például kilincsek stb.). Különösen nagy az száj-garatüregi kolonizáció veszélye, ha a beteg mechanikus lélegeztetést igényel, intubáción esik át. A nozokomiális pneumónia kockázata szempontjából az intubáció és a gépi lélegeztetés a legveszélyesebb beavatkozások. Az aspiráció bármikor bekövetkezhet, például éjszaka, alvás alatt, főként, ha a beteg gastrooesophagealis reflux betegségben (a

gyomornedv visszaáramlása a nyelőcsővön keresztül a száj-garatüregbe) is szenved, vagy a gyomornedv vegyhatását emelő gyógyszeres kezelés alatt áll (csökken a gyomornedv bakteriosztatikus hatása). Inhalatív úton következik be kórházi fertőzés, ha például az inhalációs, aerosol terápiaiban felhasznált oldat fertőzött. A kórházi aszepszis szabályainak betartása felbecsülhetetlen jelentőségű, de ugyanilyen fontos volna az egyéb gyakori alapbetegségek okozta immunhiányos állapot mechanizmusának megértése (Losonczy, 2001).

A nozokomiális légúti fertőzések kimenetele és a limfocitaszám alakulása közötti összefüggés a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika Légzési Intenzív Osztályán kezelt betegek között (Lukácsovits et al., 2008)

Összesen negyvenhét, globális légzési elégtenség és alsó légúti fertőzéstől kiinduló (pulmonális) szepszis miatt intubált és gépi lélegeztetett beteg állapotának alakulását elemeztük. Huszonhárom beteg élt túl, huszonnégy halt meg. A két csoport között nem volt különbség életkorban, nemi összetételben és az alapbetegségben (túlnyomó többségük krónikus légúti elzáródásban szenvedő tüdőbeteg volt). A kiinduláskor alsó légúti gyulladásban, fertőzésben szenvedő, majd intubált, gépi lélegeztetett betegek gyulladásos folyamatai többé-kevésbé jól kezelhetőek kombinált intravénás antibiotikumokkal és glukokortikoiddal. Jellegetes viszont, hogy a néhány nap alatt javuló állapotú lélegeztetett beteg állapota ismét romlik, gyulladásos laboratóriumi értékei ismét jelentősen emelkednek. Antibiotikum-váltás után esetleg ismét javulás érhető el, de erre újabb állapotromlás, újabb radiológiai eltérések és a szepszis egy újabb hulláma lép fel. Végül az

intubált betegek körülbelül fele nem éli túl az ismétlődő nozokomiális, döntő részben alsó légúti eredetű szepszisek sorozatát. Ebben a vizsgálatban kimutattuk, hogy már kiinduláskor a negyvenhét beteg limfocitaszáma kisebb volt, mint a referenciaérték. Az 1. ábra mutatja, hogy az egyik túlélő limfocitaszáma fokozatosan emelkedett, míg egy másik, nem túlélő betegé fokozatosan tovább csökkent. A két csoportban kiszámolt időlimfocitaszám összefüggések iránytangensei között statisztikailag szignifikáns differencia igazolódott, vagyis a túlélőkben jellegzetesen emelkedik, a nem túlélőkben jellegzetesen tovább csökken a vér limfocitaszáma. Gyakori, hogy betegek között a súlyos AIDS-nek megfelelő (Masur et al., 1989) mértékű limfopeniát tapasztalunk (0,2–0,4 G/l). Előzetes méréseink szerint ennek kevesebb mint 50%-a a CD4 sejtszám (0,1–0,2 G/l).

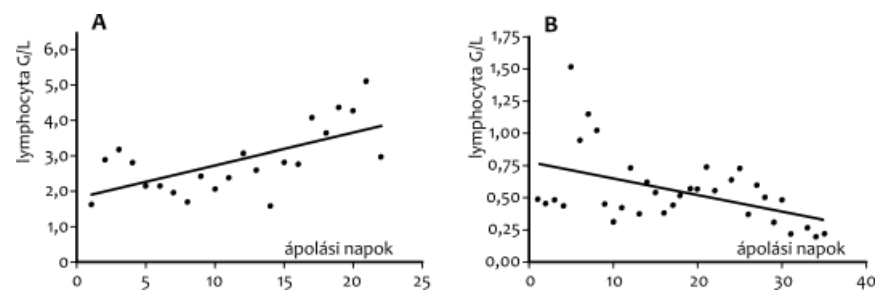
Tekintettel arra, hogy a túlélő és nem túlélő csoportok között neutrofilszám, a vérkép egyéb mutatóiban, a vércukor-koncentráció alakulásában, a légzésmechanikai zavarban és egyéb mutatókban különbséget nem találtunk, feltételezzük, hogy az eleve

súlyos és egyre súlyosabbá váló limfopenia és a kedvezőtlené váló kimenetel között összefüggés lehet.

Lokális immunvédelem és szisztémás immunszuppresszió

Amikor fertőzés és gyulladás (melyet az immunválasz kelt) alakul ki a szervezetben valahol, akkor legtöbb esetben a kiváltó kórokozó eliminálódik, tehát a gyulladás helyi folyamata végső soron a szervezet védelmét szolgálja. Közismert, hogy a szervezetben bakteriosztatikus, sőt a baktériumok megölésére is alkalmas vegyi anyagok szintetizálódnak. Ezen vegyületek között előfordulnak oxidánsok, magas reaktivitású „gyökök”, proteázok. Főként a különféle, keringő fehérvérsejtek tartalmaznak ilyen anyagokat, és könnyen előfordulhat, hogy felszabadulásuk a gyulladás lokális környezetétől távolabb, sőt, a szisztémás vérkeringésben is megindul.

Ennek a kialakulását, a gyulladás generalizálódásának meggátolását „szolgálja” a lokális immunvédelemmel egyidejűleg aktiválódó, de részleteiben sokkal kevésbé ismert *szisztémás antiinflammatorikus válasz* (Hotchkiss



1. ábra • **A** – Egy intubált, gépi lélegeztetett, a légzési intenzív osztályról emittált túlélő ($r^2=0,41$ $p=0,0013$) és **B** – egy egyébként hasonló állapotú, de nem túlélő beteg limfocitaszámának alakulása ($r^2=0,22$ $p=0,0042$) a négy-ötletes kezelés alatt (3). A limfocitaszám referenciatartomány: 1,5–3,0 G/l.

– Karl, 2003). Gyakran CARS-ként rövidítik: *compensatory antiinflammatory response syndrome*. A CARS közvetítő anyagai között megemlítendőek azok a citokinek, melyek gátolják a specifikus immunválasz kialakulását. Ilyen citokin például az interleukin-10 (IL-10) és az IL-4. Az effektor T-limfociták (Teff) és még korábban, az antigén prezentáló dendritikus sejtek (APC) működését a regulatorikus T-limfociták (Treg) fékezik. A primer betegség, például politraumatizáció miatt hospitalizált betegben számolni lehet a primer betegség helyén, lokálisan zajló eliminatív gyulladással, de emellett az egész szervezet csökkent immunológiai védekező-képességével is.

Immundiszfunkció szepszisben

A lokális, „célszerű” gyulladás és az ezt kísérő szisztémás immunhiány-állapot tanulmányozására leginkább szepszisben kerül sor (Hotchkiss – Karl, 2003). Szepszsről beszélünk, ha igazolt fertőzést kísérő láz vagy hipotermia, leukocitózis vagy leukopénia, tachycardia és tachypnoe áll fenn. A szepszist kísérő szisztémás immunsuppresszió jelentősége szempontjából a betegek nagyjából három csoportra oszthatók. A fertőzést szenvedett, de egyébként jó ellenálló képességű, alapbetegségtől mentesekben a szervezet reakcióját a proinflammatorikus változások dominálják, kísérő szisztémás antiinflammatorikus (immunsuppresszív) válasz nemigen érhető tetten, a betegek néhány napos (egy-kéthetes), magas láz és a súlyos akut gyulladás tünetei után meggyógyulnak (például fiatalok területen szerzett tüdőgyulladás). Velük szemben idős, rosszul táplált betegben a helyi gyulladás tünetei, jelei kevésbé markánsak, viszont könnyen áldozatául esnek egy második vagy harmadik fertőzésnek,

mert a primer fertőzés, paradox módon, inkább antiinflammatorikus, mint eliminatív hatású gyulladást vált ki. A prognózis akkor a legrosszabb, ha idős betegnek például diabetes mellitusa, krónikus veseelégtelensége van, és ezek mellett alakul ki például az alsó légúti fertőzés. A szepszisben szenvedő és nozokomiális fertőzésekben is megbetegedő egyéneket olyan súlyos immunsuppresszió jellemzi, melyet helyes *immunparalízis* kifejezéssel fémjelezni (Wolk et al., 2000).

Az immunparalízis sejtimmunológiája

A szepszis „immunbénulásnak” több összetevő mechanizmusa ismert. Politraumatizált, de nem szepszisben szenvedő betegek nyirokszerveit politraumatizált és szepszisben szenvedő betegek nyirokszerveivel összehasonlítva igazolódott, hogy utóbbiakban alig maradnak Teff- és B-limfociták (Felmet et al., 2005), viszont emelkedik a gátló hatású, Treg-limfociták száma (Venet et al., 2006). A szepszist kísérő limfopenia magyarázatául a limfocita apoptózis (Venet et al., 2006), a Treg-sejtek által nagyobb mennyiségben szintetizált és tolerogén hatású citokinek (IL-10, TGF β), valamint a specifikus Teff-sejtek differenciálódását szolgáló immunfunkciók (antigén prezentáló sejtek, APC) sérülése merültek fel (Fumeaux – Pugin, 2002). Az APC-k, például a hörgőnyálkahártyában elhelyezkedő dendritikus sejtek felszínéről eltűnnek fontos struktúrák (például a HLA-DR). Az antigénnek a naiv T-sejtek számára történő bemutatásában a dendritikus sejt HLA-DR-nek nélkülözhetetlen szerepe van. Minél súlyosabb a szepszis, annál kevesebb az APC-k felszínén kifejeződő HLA-DR, a monocita HLA-DR-expresszió a lassú gyógyulással párhuzamosan, csak hetek alatt normalizálódik (Fumeaux – Pugin, 2002). A pulmonális immunparalízist jelzi,

hogy az alveoláris makrofágok (melyek egészséges viszonyok között közel 100%-ban HLA-DR-pozitívak) jelentős hányada képtelenné válik APC-ként való működésre krónikus légúti elzáródásban (COPD) és tüdőgyulladásban szenvedőkben (a HLA-DR-pozitivitás ~60%-os csökkenése). Égési sérültekben gyakori a nozokomiális pneumónia, és bizonyították, hogy az alveoláris makrofágok HLA-DR expressziója az égési sérülés súlyosságával arányos mértékben csökken. Politraumatizált, gépi lélegeztetést igénylő betegek többszervi elégtelensége annál súlyosabb, minél kisebb az alveoláris makrofágok HLA-DR expressziója. A súlyos betegekben fellépő stresszreakció hozzájárul az immunparalízis jelenségéhez, mert összefüggés van a szérumkortizolszint és a vér monocitáinak (APC-k) csökkent HLA-DR expressziója között. Politraumatizált betegek közül azok kapnak nozokomiális pneumóniát, akiknek az alveoláris makrofágjai tartósan (36–60 óra) képtelenek maradni APC-ként való működésre. A dendritikus sejtek, vagy tágabb értelemben az APC-k kulcsszerepét igazolták azzal a kísérlettel, melyben peritonitisben és pulmonális aspergillosisban szenvedő állatok túlélését 100%-ra emelték csontvelői dendritikus sejtek bejuttatásával (Benjamim et al., 2005).

Az immunparalízis kezelése megoldatlan. Az utóbbi években tisztázódott, hogy célszerű a kritikus állapotú betegek vércukor-egyensúlyát szigorúbban ellenőrizni, mert jobb lesz a túlélés, főként a szepszis (nozokomiális) szövődmények ritkulásának köszönhetően. Az intravénás immunglobulin-terápia is az immunhiány-állapotot mérsékelve fejtheti ki jótékony hatását. Vizsgálják az IFN γ , a GM-CSF, valamint az IL-7 és az IL-15 kezelés hatékonyságát is a fenti állapotokban.

A nozokomiális pneumónia genomikája

A fertőző ágensek behatolási helyén (például alsó légutak epitheliuma) és az immunrendszer sejtjeiben nyilvánvalóan összetettebb folyamatok zajlanak, mint a fent vázoltak. Alighanem ezért nem hatékonyak, vagy nem eléggé mentesek a súlyos mellékhatásoktól azok a kezelések, melyek eddig rendelkezésre álltak. A genomikai metodikák új korszakot nyitottak ezen a területen is. A nozokomiális pneumónia kialakulásának genomikai vizsgálatát három közlemény alapján tárgyalom. 1) Önként vállalkozó egészséges egyének genomikai válaszreakciója bakteriális endotoxin intravénás beadása után (Calvano – Wenzhong, 2005), 2) a nozokomiális pneumóniák egyik leggyakoribb kórokozója, a *Pseudomonas aeruginosa* patogenitását meghatározó genomikai feltételek (Kassim et al., 2007), 3) szepszisben szenvedő gyermekek immunológiai válaszreakciójának genomikai részletességű eredményei (Shanley et al., 2007).

Steve E. Calvano és munkatársai intravénás endotoxin kezelés előtt, majd kettő, négy, hat, kilenc és huszonnégy óra elteltével vizsgálták a humán leukociták sok ezer génjének expresszióját. Négy egyén kapott endotoxint és négy egyén placebót. Összesen 3714 gén expressziója változott meg endotoxin hatására, ezek kb. kétharmada csökkent, egyharmada fokozottan kifejezetté vált. A változások szinte kivétel nélkül reverzibiliseknek bizonyultak huszonnégy óra alatt. A genomikai változások nagyrészt alátámasztották a korábbiakban vázolt pro- és antiinflammatorikus folyamatok részben egymást átfedő, részben időben egymáshoz képest eltolt megjelenését: néhány órával a beadás után markánsan emelkedett a proinflammatorikus faktorok

(STAT, CREB), citokinek (TNF α , IFN γ , IL-12) és kemokinek expressziója. Hat-kilenc óra múlva viszont csökkent az MHCII (a HLA-struktúrákat kódoló gének), viszont fokozódott az IL-10 génjének kifejeződése. Ezen várt, és mondhatni ismert részletek mellett azonban kiderült, hogy például a humán leukociták génjei között nem kevesebb, mint 1214 olyan gén működése változik endotoxin hatására, mely gének a sejt bioenergetikai funkcióinak koordinálásában jutnak szerephez: a mitokondriális légzési lánc, az ATP-szintáz komplex, a PDH-komplex, a mitokondriális permeabilitási komplex, elongációs faktorok, riboszomális fehérjék, signallosoma és proteasoma gének. Hogy mindezen endotoxin-hatások hogyan befolyásolják az immunkompetenciát, egyelőre szinte beláthatatlan.

A légúti epithelsejtekben előfordul többféle mátrix metalloproteináz (MMP), – mások mellett – MMP-7 és MMP-10 (Kassim et al., 2007). Az MMP-7-ről ismert, hogy aktivitása fokozódik a légúti epithel sérülése után, például légúti gyulladásokban, a reparáció, illetve az epithelsejtek növekedése során. A MMP-10 funkciói kevésbé ismertek. Egerek alsó légutainak *Pseudomonas aeruginosa*-val való fertőzése után súlyos pneumónia alakul ki, az állatok akut tüdőszűkületet szenvednek. Ennek során a MMP-7 génjének expressziója húszszorosra, a MMP-10 géné tízszeresre fokozódik. Felmerült ennek alapján, hogy e két enzimnek patogenetikai szerepe lehet a *Pseudomonas* pneumónia kialakulásában. MMP7-/- (homozigóta MMP-7 génhányos) állatokban a pneumónia lényegesen enyhébbé vált, míg MMP10-/- állatokban sokkal súlyosabbá. *Pseudomonas aeruginosa*-fertőzött, vad-típusú állatok tüdejében összesen 9593 gén expressziója változott meg mi-

nimum kétszeresen (>200%, vagy <50%), az MMP7-/- állatokban a fenti számon belül 2691 gén, az MMP-10 -/- állatokban pedig 1628 gén kifejeződése vált eltérővé. A két géntípusú csoport megváltozott expressziójú génjei között kisebbségben voltak a közös gének az eltérő gének számához képest. Ha a sok-sok változó gén között rendszereznek aszerint, hogy melyek azok a kulcsfontosságú gének (key node genes), melyek legalább tíz hálózati kapcsolattal bírnak (sokféle sejtfunkciót befolyásolnak), akkor is megerősödött a korábbi lelet, vagyis, hogy az MMP-7 és az MMP-10 nagyrészt eltérő kulcsfontosságú gének expresszióját befolyásolja. Az adatok szerint MMP-7 és MMP-10 hiányos légúti epitheliumban *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés után több tucat, a sejtproliferációban, a sejtelhalásban, az immunválaszban érintett géncsoport, valamint több száz a metabolizmus és a jelátvitel folyamataiban szereplő gén, géncsoport expressziója változik meg.

Thomas P. Shanley és munkatársai septicus sokkban szenvedő gyermekek fehérvérsejtjeiben is azt tapasztalták, hogy a megváltozott expressziójú gének száma több ezer. A septicus sokk első napján 862, a harmadik napon már 1072 gén kifejeződése tért el a kontrolltól. A veleszületett és a szerzett immunrendszer válaszreakciójával kapcsolatos következő géncsoportokban tapasztaltak statisztikailag szignifikáns változást: az integrinek, az inzulinszerű növekedési faktor és receptora, az inzulinreceptor és a jelátvivő rendszer, a B-sejt receptor és az általa aktivált jelutak fehérjéi, a GM-CSF és receptora, az IL-10 és receptora, az NF- κ B (gyulladásos mediátorok transzkripciósfaktora), a p38 MAPK, a complement és az alvadási rendszer faktorai, a toll-like receptorok (TLR) génjei, valamint az IL-6 és receptora. Ezek közül is

a legmarkánsabb változást az IL-10, a TLR és az IL-6 gének expressziójában tapasztalták.

Következtetések

1. A nozokomiális pneumónia kialakulásában az immunparalízis mechanizmusának szerepe van.
2. A napi klinikai gyakorlatban nem mérjük fel az immunparalízis veszélyét.
3. Genomikai vizsgálatok szerint szepszisben és pneumóniában a fehérvérsejtekben és a

légúti epitheliumban sok ezer gén expressziója változik meg. Ezek között szerepelnek a korábban már ismert és más, az immunválaszt szabályozó gének és géncsoportok, de olyan mélyreható és széles körű genomikai változások is zajlanak, melyeknek a jelentőségét még felbecsülni sem könnyű.

Kulcsszavak: *tüdőgyulladás, immunhiány, limfocita, Pseudomonas, citokinek*

IRODALOM

- Benjamim, Claudia F. – Lundy, S. K. – Lukács, N. W. et al. (2005): Reversal of Long-term Sepsis-induced Immunosuppression by Dendritic Cells. *Blood*. 105, 3588–3595.
- Calvano, Steve E. – Wenzhong, Xiao et al. (2005): A Network-based Analysis of Systemic Inflammation in Humans. *Nature*. 437, 7061, 1032–1037.
- Felmet, Kate A. – Hall, M. W. – Clark, R. S. B. et al. (2005): Prolonged Lymphopenia, Lymphoid Depletion, and Hypoprolactinaemia in Children with Nosocomial Sepsis and Multiple Organ Failure. *Journal of Immunology*. 174, 3765–3772.
- Fumeaux, Thierry – Pugin, Jérôme (2002): Role of Interleukin-10 in the Intracellular Sequestration of Human Leukocyte Antigen-DR in Monocytes During Septic Shock. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 166, 1475–1482. <http://ajrcm.atsjournals.org/cgi/reprint/166/11/1475?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&author=fumeaux&titleabstract=interleukin&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>
- Henderson, David K. – Fishman, Neil (2008): Prevention and Control of Hospital-acquired Infections. In: Goldman, Lee – Ausiello, Dennis Arthur (eds.): *Cecil's Medicine*. 23rd Edition. Saunders Elsevier, 2124–2131.
- Hotchkiss, Richard S. – Karl, Irene E. (2003): The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 348, 2, 138–150.
- Kassim, Sean Y. – Gharib, S. A. – Mecham, B. H. et al. (2007): Individual Matrix Metalloproteinase Control Distinct Transcriptional Responses in Airway Epithelial Cells Infected with *Pseudomonas Aeruginosa*. *Infection and Immunity*. 75, 12, 5640–5650. <http://iai.asm.org/cgi/content/full/75/12/5640>
- Losonczy György (2001): *A nosokomiális fertőzések járványtana*. Medicina, Budapest
- Lukácsovits József – Komáromi T. – Jani M. – Losonczy Gy. (2008): *Akut globális légzési elégtelenség miatti gépi lélegeztetett, túlélő és nem túlélő betegek hematológiai paramétereinek retrospektív elemzése*. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 2008. éves Nagygyűlése, Balatonfüred
- Masur, Henry – Ognibene, F. P. – Yarchoan, R. et al. (1989): CD4 Counts As Predictors of Opportunistic Pneumonias in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection. *Annals of Internal Medicine*. 111, 223–231.
- Shanley, Thomas P. – Cvijanovich, N. – Lin, R. et al. (2007): Genome-level Longitudinal Expression of Signaling Pathways and Gene Networks in Pediatric Septic Shock. *Molecular Medicine*. 13, 495–508.
- Venet, Fabienne – Pachot, A. – Debar, A. L. et al. (2006): Human CD4+CD25+ Regulatory T Lymphocytes Inhibit Lipopolysaccharide-induced Monocyte Survival Through a Fas/Fas Ligand-Dependent Mechanism. *Journal of Immunology*. 177, 9, 6540–6547.
- Wolk, K. – Döcke, W. D. – Baehr, V. et al. (2000): Impaired Antigen Presentation by Human Monocytes During Endotoxin Tolerance. *Blood*. 96, 218–223.