

## Περίληψη Εκπονούμενης Διδακτορικής Διατριβής

**Τίτλος:** Η κινητική της φερριτίνης και των IL-18/1L-18BP κατά την διάρκεια της συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS) στα παιδιά.

Υποψήφιος διδάκτορας: Κωνσταντίνος Τζιούβας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ηρακλής Τσαγκάρης (Επιβλέπων Μέλος)
2. Απόστολος Αρμαγανίδης
3. Νικόλαος Σπυρίδης

### Σύντομη Περίληψη Διδακτορικής Διατριβής

Το δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (SHLH) δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς σε παιδιατρικούς ασθενείς με SIRS. Έχει ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον αν μεταβολές στην συγκέντρωση φλεγμονωδών μορίων μπορεί να συσχετιστούν με την ανάπτυξη του και εν τέλει αν αυτές οι μεταβολές έχουν αυξημένη επίπτωση στην πρόγνωση αυτού του κλινικού συνδρόμου. Επιπλέον, νέα ερευνητικά δεδομένα μπορεί να χρησιμεύσουν σε μελλοντικές στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Στα πλαίσια της πρότασης μας ότι υπάρχει επικαλυπτόμενη κλινική και εργαστηριακή εικόνα μεταξύ των SHLH, SIRS, σήψης, MODS και MAS θεωρούμε ότι αυτές οι οντότητες αποτελούν ενδιάμεσες φαινοτυπικές εκφράσεις της ίδιας φλεγμονώδους διαδικασίας. Μέχρι στιγμής σε παιδιατρικό πληθυσμό ασθενών δεν έχουν υπάρξει μελέτες παρατήρησης της κινητικής στο χρόνο των δεικτών που καθορίζουν το SHLH. Πολύ περισσότερο δεν είναι γνωστό πως συμπεριφέρεται η IL-18 και ο διαλυτός υποδοχέας της (IL-18BP) στην κλινική ανάπτυξη του SHLH. Η συσχέτιση των κριτηρίων του SHLH σε συνδυασμό με την διαδοχική χρονική μέτρηση της IL-18 και του διαλυτού υποδοχέα της πιστεύουμε ότι θα βοηθήσει να κατανοήσουμε την δυναμική της αυξημένης νοσηρότητας αυτών των ασθενών και θα διευκολύνει στην ανεύρεση της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης. Για να μεγιστοποιήσουμε τα ευρήματά μας, παράλληλα θα μετρηθεί η INFγ ως δείκτης ενεργοποίησης της IL-18 και η IL-37 ως κύριος ανασταλτικός παράγοντας της δράσης της. Πρόκειται για μία προοπτική μελέτη παρατήρησης που θα πραγματοποιηθεί στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών του Νοσοκομείου Παιδών Α. & Π. Κυριακού. Τα δεδομένα θα συλλεχθούν από τους ασθενείς που θα νοσηλευθούν στη ΜΕΘ από 01/06/2019 ως 01/06/2021. Όλοι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της (SIRS) και θα νοσηλευτούν στην ΜΕΘ κατά το ανώτερο χρονικό διάστημα θα συμπεριληφθούν στην μελέτη. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (ηλικία από 15 ημερών ως 18 ετών), εργαστηριακά ευρήματα, φαρμακευτική αγωγή, αιτία εισόδου και συνοδές παθήσεις θα καταγραφούν. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς θα παρθούν το 1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> 24ωρο νοσηλείας όλα τα κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία που καθορίζουν το SHLH και ταυτόχρονα θα γίνει μέτρηση των IL-18/1L-18BP, INFγ, IL-37. Η αρχική βαρύτητα του ασθενούς θα προσδιορίζεται κατά την εισαγωγή του με την καταγραφή και μέτρηση κλινικών score (PRISM III και PELOD). Τα δεδομένα που θα συλλεχτούν για τον καθορισμό του SHLH και για τον υπολογισμό του PRISM III και PELOD.

## Summary of Doctoral Thesis

**Title:** The kinetics of ferritin and IL-18 / 1L-18BP during systemic inflammatory response (SIRS) in children.

PhD Candidate: Konstantinos Tziouvas

Three-member Advisory Committee:

1. Hercules Tsaggaris (Supervisor)
2. Apostolos Armaganidis
3. Nikolaos Spyrides

Secondary Hemophagocytic syndrome (SHLH) has not been adequately studied in pediatric SIRS patients. It is of particular scientific interest whether changes in the concentration of inflammatory molecules can be correlated with its development and ultimately if these changes have an increased incidence in the prognosis of this clinical syndrome. In addition, new research data can be used in future targeted therapeutic interventions. In our proposal that there is a overlapping clinical and laboratory image between SHLH, SIRS, sepsis, MODS and MAS, we consider these entities to be intermediate phenotypic expressions of the same inflammatory process. So far, in the pediatric population of patients, no kinetic observation studies have been performed at the time of the markers defining the SHLH. Much more is not known how IL-18 and its soluble receptor (IL-18BP) behave in the clinical development of SHLH. The correlation of the SHLH criteria in combination with the sequential timing of IL-18 and its soluble receptor we believe will help to understand the dynamics of the increased morbidity of these patients and will help to find the optimal therapeutic approach. To maximize our findings, we will measure INF $\gamma$  as an IL-18 activation marker and IL-37 as the major inhibitory factor of its activity. This is a prospective observational study to be carried out at the Children's Intensive Care Unit of Children's Hospital A. & P. Kyriakou. Data will be collected from patients to be hospitalized in ICU from 01/06/2019 to 01/06/2021. All patients who meet the SIRS criteria and will be hospitalized in the ICU for the longest time will be included in the study. Patient demographics (15 to 18 years of age), laboratory findings, medication, cause of entry and attendant diseases will be recorded. In all of these patients, all clinical and laboratory data defining the SHLH will be obtained at the 1st, 3rd and 5th 24-hour hospitalization and, at the same time, the IL-18 / 1L-18BP, INF $\gamma$ , IL-37 will be measured. The initial gravity of the patient will be determined upon insertion by recording and measuring clinical scores (PRISM III and PELOD). The data to be collected for the determination of SHLH and for the calculation of PRISM III and PELOD.