Ocena zaburzeń wrodzonej odpowiedzi przeciwbakteryjnej u ciężko chorych z zakażeniami i niedożywieniem

Marta Stelmasiak

STRESZCZENIE

Ciężkie zakażenia, niedożywienie i towarzyszące im zaburzenia odporności nadal znajdują się wśród aktualnych problemów diagnostycznych i terapeutycznych w grupie krytycznie chorych. Chorzy leczeni w oddziałach intensywnej terapii (OIT), przede wszystkim chorzy septyczni lub pacjenci po dużym urazie, rozległej operacji są obarczeni dużym ryzykiem niedożywienia i wynikających z niego zaburzeń homeostazy, metabolicznych, histologicznych i immunologicznych prowadzących do niewydolności narządów oraz zwiększonej podatności na infekcje. Istotnymi przyczynami wysokiej śmiertelności chorych z ciężkimi zakażeniami leczonymi w OIT, pozostają stale mało poznane mechanizmy odpowiedzi układu immunologicznego w sepsie oraz wciąż niedostatecznie skuteczne narzędzia diagnostyczne. Z drugiej strony zaburzenia stanu odżywienia, stwierdzane nawet u 100% chorych leczonych w OIT, są samodzielnym czynnikiem istotnie wpływającym na rokowanie. Należy przypuszczać, że jedynie wczesna diagnostyka zaburzeń odporności i stanu odżywienia, wyprzedzająca nieodwracalne zaburzenia metaboliczne, immunologiczne i uszkodzenie narządów oraz monitorowanie niedożywienia i wybranych parametrów odporności może istotnie wpłynąć na poprawę wyników leczenia.

Celem pracy było zbadanie zaburzeń wrodzonej odpowiedzi przeciwbakteryjnej u ciężko chorych z zakażeniami i niedożywieniem leczonych w OIT. Przedmiotem szczegółowych badań była próba ustalenia praktycznej przydatności oznaczania stężenia wybranych białek odpowiedzi pro-, przeciwzapalnej i przeciwbakteryjnej we krwi obwodowej, po pierwsze: jako potencjalnych wskaźników mogących mieć istotne znaczenie we wczesnej diagnostyce ciężkich zakażeń zwiększających śmiertelność, ze zwróceniem szczególnej uwagi na ich wartość prognostyczną; po drugie: jako potencjalnych wskaźników umożliwiających wczesne wykrycie niedożywienia/ stopnia niedożywienia oraz towarzyszących mu zmian odporności. U chorych leczonych w OIT oceniono także wpływ stanu odżywienia na rokowanie (śmiertelność).

U 163 chorych leczonych w OIT oceniono zmiany stężeń wybranych białek związanych ze szlakiem sygnałowym receptorów TLR4, w tym jego efektorów – cytokin pro-

i przeciwzapalnych oraz wybranych białek odpowiedzi przeciwbakteryjnej (IL-1Ra, TNF-α, sTNFR1, IL-6, IL-10, sTLR4, MyD88, A20, HSP70, HMGB1, test ELISA). Oprócz badań immunologicznych, w pierwszej dobie leczenia oceniono ciężkość stanu chorych (skala APACHE II), ciężkość zakażenia zgodnie z kryteriami ACCP/SCCM, stan odżywienia (NRS 2002). U wszystkich chorych monitorowano przebieg choroby i śmiertelność. Grupę kontrolną stanowiło 48 zdrowych osób.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono istotne zaburzenia odporności u chorych leczonych w OIT. Wykazano, że ciężkie zakażenia oraz niedożywienie mają istotny wpływ na wybrane parametry immunologiczne. Zmiany stężeń wybranych białek mogą mieć istotne znaczenie diagnostyczne i prognostyczne w ocenie ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań i zgonu. W analizie różnic w przebiegu odpowiedzi immunologicznej u ciężko chorych z zakażeniami i bez zakażeń, stwierdzono istotnie większe stężenia sTNFR1 u chorych z zakażeniami. W grupie chorych, którzy zmarli obserwowano istotnie większe stężenia białek sTNFR1, IL-6, IL-10, HSP70 w porównaniu z grupą chorych, która przeżyła. W ocenie wartości prognostycznej badanych białek, porównano je z oceną chorych w skali APACHE II (AUC=0,726). W badaniu krzywych ROC stwierdzono, że oznaczenie stężenia białka sTNFR1 (AUC=0,686), jest szczególnie skutecznym narzędziem o znaczeniu rokowniczym, w przypadku chorych z zakażeniami, natomiast w przypadku innych chorych leczonych w OIT potwierdzono skuteczność oznaczania IL-6 (AUC=0,736), przy jednoczesnym wykluczeniu skuteczności tej cytokiny w prognozowaniu zgonu w przypadku zakażeń.

W ocenie wpływu stanu niedożywienia na zaburzenia odporności stwierdzono, że w porównaniu z osobami zdrowymi, z prawidłowym stanem odżywienia, u chorych niedożywionych w większości parametrów immunologicznych występują istotne odchylenia od normy. W całej grupie niedożywionych chorych wartości median stężeń sTNFR1, TNF-α, IL-6, TLR4, IL-1Ra były istotnie podwyższone, natomiast stężenia białek MyD88 i A20 istotnie obniżone. Wyłącznie dla białka sTNFR1 stwierdzono istotną różnicę między niedożywieniem lekkim i średnim, średnim i ciężkim, oraz zwiększanie stężeń wraz z zwiększaniem się ciężkości niedożywienia. W badaniu korelacji wyłącznie dla białka sTNFR1 stwierdzono, że wraz ze zwiększaniem się stopnia niedożywienia zwiększają się stężenia tego białka (r=0,5442; p=0,0000). Niezależnie od przyczyny hospitalizacji w OIT zarówno w przypadku chorych z zakażeniami (r=0,3914; p=0,0018), jak i bez zakażeń (r=0,4124; p=0,0003), białko sTNFR1 korelowało ze stopniem nieodżywienia. W ocenie wartości prognostycznej niedożywienia, obserwowano, że zgon istotnie częściej występował

w grupie chorych, którzy w pierwszej dobie hospitalizacji w OIT otrzymywali 5 lub więcej punktów w skali NRS2002 (ciężkie niedożywienie) (p=0,0004). Notowano korelację między stanem niedożywienia (NRS 2002), a skalą oceny ciężkości stanu chorego APACHE II (r=0,3382; p=0,0000).

Wyniki przedstawionych badań są zachęcające i wskazują na celowość podjęcia dalszych badań klinicznych z uwzględnieniem rutynowego monitorowania sTNFR1 oraz stanu odżywienia w różnych grupach chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii. Białko to może być użyteczne we wczesnej diagnostyce zaburzeń odporności, ciężkich zakażeń, niedożywienia, ocenie stopnia niedożywienia już w pierwszych godzinach po przyjęciu na OIT.