

Mgr inż. Aneta Binkowska

Znaczenie wybranych wskaźników immunologicznych w ocenie ryzyka ciężkich powikłań septycznych u chorych po rozległych urazach.

Streszczenie

Wprowadzenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia wskaźniki śmiertelności pourazowej są nadal bardzo wysokie i mają tendencję wzrostową. Kluczową rolę w reakcji układu odpornościowego na uraz i zakażenie mają zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, które mogą zwiększać ryzyko ciężkich powikłań. Mechanizm tych zaburzeń jest wieloczynnikowy i nadal mało poznany. Zmieniające się koncepcje wczesnej odpowiedzi zapalnej SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) i CARS (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*), poszerzone o badania genetyczne wskazują, że nadmierna ekspresja genów i zwiększona produkcja mediatorów odpowiedzi immunologicznej są jedną z podstawowych przyczyn pourazowego zespołu MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*) i wzrostu śmiertelności. Towarzyszące zwiększonej produkcji cytokin wyczerpanie zasobów energetycznych prowadzi do immunosupresji i zespołu PICS (*Persistent Inflammation and Immune Suppression Catabolism Syndrome*). Wczesna diagnostyka zaburzeń odporności oraz lepsze poznanie wczesnej odpowiedzi odpornościowej na uraz mogą istotnie obniżyć częstość powikłań, czas hospitalizacji i śmiertelność.

Cel

Badania podjęto w celu lepszego poznania mechanizmów wczesnej odpowiedzi odpornościowej na uraz, w tym ustalenia przebiegu reakcji pro- i przeciwzapalnej oraz odróżnienia odpowiedzi fizjologicznej od patologicznej zwiększającej ryzyko powikłań. W oparciu o badane parametry (ocena stężeń wybranych cytokin pro- i przeciwzapalnych we krwi obwodowej: IL-6, IL1Ra, TNF- α i sTNFR1), podjęto próbę wyznaczenia wskaźników immunologicznych, które mogą mieć praktyczne znaczenie w ocenie ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań pourazowych.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto grupę 51 chorych, w tym 39 mężczyzn i 12 kobiet, w wieku 18-80 lat, średnio $41,40 \pm 16,53$, przyjmowanych do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) Szpitala Bielańskiego i Praskiego z powodu urazu. Całą grupę chorych, w zależności od ciężkości stanu i rozległości urazu, podzielono na dwie podgrupy. Do grupy A (n=23) włączono chorych z ISS ≥ 20 punktów, a do grupy B (n=28) chorych z ISS < 20 punktów. Spośród badanej grupy chorych kryteria włączenia do badań immunologicznych spełniało 32 chorych, w tym z grupy A n=20 (ISS ≥ 20) i z grupy B n=12 (ISS < 20), u których za pomocą testów ELISA, wykonano oznaczenia stężeń cytokin pro- i przeciwzapalnych (IL-6, IL-1Ra, TNF- α i sTNFR-1) w momencie przyjęcia na SOR, a następnie w 3, 6, 12 i 24 godzinie hospitalizacji. Grupę kontrolną dla badań immunologicznych stanowiło 20 zdrowych ochotników w podobnym przedziale wieku i płci. Monitorowanie kliniczne obejmowało następujące parametry: rodzaj urazu i leczenia, w tym liczbę operacji/reoperacji, rodzaj i liczbę powikłań, czas hospitalizacji, czas leczenia respiratorem oraz śmiertelność. U wszystkich chorych wykonywano rutynowe badania laboratoryjne. Wyniki badań opracowano statystycznie w oparciu o następujące testy: U Manna-Whitneya, Wilcoxon, korelacji rho-Spearmana oraz analizy krzywych ROC (*Receiver*

Operating Characteristic). Analizy wykonano za pomocą programu SPSS 13.0 for Windows

Wyniki

W przedstawionym materiale główną przyczyną wystąpienia urazów wielonarządowych były wypadki komunikacyjne i upadki z wysokości, stwierdzone u 53% chorych. Spośród 51 chorych 33 (64,70%) wymagało hospitalizacji powyżej 24 godzin, w tym 6 chorych leczono w oddziale intensywnej terapii (OIT). Natomiast spośród 32 chorych, z badaniami immunologicznymi, 22 (68,75%) wymagało hospitalizacji powyżej 24 godzin. W grupie A ($ISS \geq 20$) u 13 chorych wystąpiły ciężkie powikłania, w tym 5 pacjentów zmarło. W grupie B ($ISS < 20$) powikłania wystąpiły jedynie u 3 chorych. Najczęściej notowano niewydolność oddechową oraz powikłania infekcyjne. Chorzy, u których wystąpiły powikłania mieli istotnie wyższą wartość punktacyjną ISS (C^+ vs. C^- , $p < 0,001$) niż osoby, u których powikłań nie stwierdzono. W porównywalnych grupach chorych (A vs B, C^+ vs. C^-) stwierdzono istotne różnice w stężeniach cytokin oraz zaburzenia dynamiki wczesnej odpowiedzi immunologicznej na uraz i powikłania w badanych przedziałach czasowych. W grupie A u chorych z ciężkimi urazami wyjściowe stężenia IL-6, sTNFR1, IL-1Ra w momencie przyjęcia na SOR były, w porównaniu z normą, istotnie podwyższone i utrzymywały się na istotnie podwyższonym poziomie do 6h obserwacji. Natomiast w grupie B wyjściowe stężenia tych cytokin w porównaniu z normą nie były istotnie podwyższone. Obserwacja dynamiki zmian odpowiedzi na uraz i towarzyszące zakażenie oraz powikłania wykazała, że najwyższe wartości IL-6 w grupie A występują w 3 godzinie hospitalizacji i są one istotnie wyższe w porównaniu ze stężeniem tej cytokiny w grupie B mierzonym w tym samym punkcie czasowym. Najwyższe wartości sTNFR1 w grupie A występowały w czasie pierwszego badania po przyjęciu na SOR. Natomiast w grupie B, u chorych z lżejszym urazem, wartość

stężenia sTNFR1, we wszystkich pomiarach czasowych, nie różniła się istotnie w porównaniu z normą a najwyższe stężenie w tej grupie notowano w 3 godzinie hospitalizacji. Dalsza obserwacja dynamiki odpowiedzi na uraz i powikłania wykazała, że najwyższe stężenia IL-1Ra w obu grupach chorych występują w 3 godzinie hospitalizacji. Ocena stężeń TNF- α w porównywalnych grupach chorych (A vs. B) wykazała, że wyjściowe wartości stężeń tej cytokiny w obu grupach chorych nie były istotnie podwyższone w porównaniu z normą. Najwyższe stężenia TNF- α występują w 3 godzinie hospitalizacji dla grupy A a dla grupy B, nieco później, w 6 godzinie hospitalizacji. Analiza statystyczna wykonana, że u chorych z powikłaniami pourazowymi (C⁺) stężenie IL-6 było istotnie wyższe w porównaniu z osobami bez powikłań (C⁻) w 3 godzinie obserwacji ($p = 0.001$), podczas gdy wyjściowe wartości nie różniły się istotnie. W grupie chorych z powikłaniami stężenie sTNFR1 i IL-1Ra było istotnie wyższe w porównaniu z osobami bez powikłań (C⁻) w 0 i 3 godzinie obserwacji. Stężenie TNF- α w grupie chorych z powikłaniami nie różniło się istotnie w porównaniu z grupą bez powikłań. U osób, które zmarły stwierdzono gwałtowny wzrost wszystkich badanych parametrów w 3 godzinie obserwacji.

Korelacja rho-Spearmana wykazała istotną statystycznie dodatnią zależność pomiędzy wyjściowymi stężeniami badanych parametrów a wartościami skali ISS: IL-6 ($r = 0,64$, $p < 0,001$), sTNFR1 ($r = 0,59$, $p = 0,001$) i IL-1Ra ($r = 0,37$, $p = 0,042$) i TNF- α ($r = 0,38$, $p = 0,043$). Wysoką czułość diagnostyczną obliczoną z krzywych ROC stwierdzono dla stężeń badanych cytokin: IL-6 (AUC=0,83, $p = 0,024$), IL-1Ra (AUC=0,83, $p = 0,021$), TNF- α (AUC=0,91, $p = 0,004$) i sTNFR1 (AUC=0,86, $p = 0,011$). W porównywalnych grupach chorych z badaniami immunologicznymi (A vs. B oraz C⁺ vs. C⁻) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla wieku i płci chorych. Jedynie w grupie najciężej chorych (grupa A) poziom ISS istotnie korelował z wybranymi wynikami badań laboratoryjnych: hematokrytem (HCT), poziomem hemoglobiny (HGB), liczbą erytrocytów (RBC), poziomem glikemii oraz wartością pH krwi, ale tylko w pierwszych godzinach hospitalizacji ($p < 0,05$). Zmiany wybranych

parametrów były na zbliżonych poziomach w różnych odstępach czasu, niezależnie od badanej grupy.

Wnioski

Wyniki prezentowanych badań wskazują, że:

- W grupie chorych po rozległych urazach z powikłaniami i z patologiczną reakcją zapalną, najwyższe stężenia cytokin pro- i przeciwzapalnych występują w czasie pierwszych 3 godzin hospitalizacji. Natomiast reakcje pro- i przeciwzapalne przebiegają równolegle.
- Monitorowanie stężeń wybranych cytokin po urazie w krótkich odstępach czasu jest pomocne w odróżnieniu ogólnoustrojowej patologicznej reakcji SIRS od odpowiedzi fizjologicznej. „Złote okno diagnostyczne” jest krótkotrwałe i w prezentowanych badaniach „zamyka się” już we wczesnych godzinach od przyjęcia do SOR.
- Ocena stężeń wybranych cytokin pro- i przeciwzapalnych w surowicy u chorych pourazowych może być przydatnym wskaźnikiem ułatwiającym wyodrębnienie osób obarczonych zwiększonym ryzykiem powikłań.
- Korelacje stężeń cytokin z wartościami skali ISS oraz wyniki analizy krzywych ROC wskazują na dużą wartość prognostyczną badanych parametrów oznaczanych w pierwszych godzinach hospitalizacji.
- W odniesieniu do pacjentów leczonych w SOR i obarczonych najwyższym ryzykiem zgonu potencjalnym celem interwencji terapeutycznej powinna być wczesna odpowiedź cytokinowa oznaczana w ciągu pierwszych 3 godzin hospitalizacji. Jednak ocena skuteczności takiego postępowania wymaga dalszych badań.