

Implementace imunologických vyšetření do klinické rutinní praxe u kriticky nemocných

Autoři se ve své studii [1] dotkli tématu klinicky velmi závažného a aktuálního, ke kterému v současné době stále chybí dostatek relevantních informací. Na zvířecím modelu sepse monitorovali účinek imunosupresivní terapie ve vztahu k následné zánětlivé odpovědi. V posledních letech významně přibývá pacientů, kteří jsou léčeni imunosupresivní terapií. Jedná se o léčbu kortikosteroidy, různými druhy cytostatických léků, biologickou léčbou. Spektrum pacientů jde napříč klinickými obory se zastoupením pacientů po orgánových transplantacích, s autoimunitními chorobami. Výskyt sepse, respektive infekce u těchto pacientů je automaticky spojován s více komplikovaným průběhem, popř. vyšší mortalitou. U těchto pacientů se vyskytují dva momenty ovlivňující jejich mortalitu – imunosuprese a infekce. Infekce, nejen bakteriální, je přitom nezávislým faktorem ovlivňujícím mortalitu kriticky nemocných [2]. Problém se netýká jen léčby takových pacientů, ale také diagnostiky přítomné infekce. U imunokompromitovaných předpokládáme odlišný průběh systémové zánětlivé odpovědi jak infekční, tak neinfekční etiologie. Jaká je senzitivita a specifita rutinně používaných biomarkerů pro diagnostiku sepse? Další otázkou je, jaký je klinický význam prováděné imunosuprese. Na obě otázky nemáme dosud jednoznačnou odpověď. Autoři ve svém experimentu uplatnili model, který je standardní na jejich pracovišti – imunosuprese podávaná při orgánových transplantacích – kombinace kortikosteroidů, cyklosporinu a mykofenolát mofetilu. Monitorovali koncentrace vybraných cytokinů se vztahem k systémové zánětlivé odpovědi. Během experimentu zaznamenali změny v koncentraci některých cytokinů, ale interpretace těchto změn není vůbec jednoduchá. Jak vysvětlit např. výsledky dvou – z hlediska funkčního působení – antagonistických cytokinů IL-6 a IL-1. U obou cytokinů ve skupině s imunosupresí byly zjištěny jejich zvýšené koncentrace. Touto otázkou se dostávám k zásadnímu problému implementace imunologických vyšetření u kriticky nemocných, kterou připomněl prezentovaný experiment. Ačkoli je patogeneze sepse spjata s dysfunkcí, eventuálně selháním imunitních mechanismů, v klinické praxi se rutinně nevyšetřuje prakticky žádný imunologický parametr. Máme sice k dispozici metodologie k měření vybraných cytokinů (IL-6, IL-8, TNF- α), ale podle mých zkušeností se tato měření provádějí výjimečně. Jak ale ukazuje i publikovaná studie, tyto cytokiny měřené v systémové cirkulaci mají jen omezenou vypovídací hodnotu

z hlediska diagnostiky i závažnosti septického stavu. Osobní zkušenost z našeho pracoviště je taková, že koncentrace IL-6 > 300 pg/ml jsme naměřili u méně než 5 % pacientů s těžkou sepsí nebo septickým šokem. Koncentrace těchto cytokinů v systémové cirkulaci vyjadřuje více intenzitu zánětlivé odpovědi než závažnost klinického stavu. A jak ukazují poslední genomické a proteomické studie, interindividuální variabilita této odpovědi je velmi vysoká. Lepší alternativou k „prostému“ vyšetření koncentrace cytokinů poskytuje funkční vyšetření imunitního systému, jako příklad lze uvést produkci cytokinů po specifické nebo nespecifické stimulaci [3, 4] nebo měření exprese HLA-DR na monocytech. Ačkoli je test měření exprese HLA-DR na monocytech znám již 30 let, v současné době nemáme vhodnější srovnatelnou alternativu, která by lépe vyjadřovala závažnost stavu a prognózu pacienta [5, 6]. Publikovaná studie má, jak již zmínili autoři, některé limity. Časový limit sledování experimentálních zvířat byl omezen. Měření koncentrace prokalcitoninu, v současné době nejvíce senzitivního a specifického markeru pro diagnostiku sepse, nebylo možné z technických důvodů provést. Z hlediska reprodukovatelnosti experimentu na humánní model sepse si musíme být vědomi významného omezení, které se zákonitě musí promítnout v celé patofyziologii [7]. Byl zkoumán jeden konkrétní způsob imunosuprese, který je charakteristický pouze pro určitou skupinu pacientů. Rozdílné imunosupresivní léky a jejich režimy mají rozdílný imunosupresivní efekt z hlediska výskytu infekčních komplikací [8, 9]. To, že nebude jednoduchá interpretace konkrétních režimů imunosuprese, dokládá studie popisující příznivý efekt kombinace imunosuprese s antibiotiky ve srovnání s pouhou antibiotickou terapií [10].

Co vyplývá ze studie? Jsem přesvědčen, že je to nutnost zavedení a využívání imunologických vyšetřovacích metod u kriticky nemocných pacientů, které má potenciál zlepšit nejen diagnostické, ale také terapeutické možnosti. Například u pacientů s podezřením na systémové autoimunitní onemocnění s postižením životně důležitých orgánů provádíme imunologické vyšetření ve „statimovém“ režimu, protože opoždění v nasazení imunosupresivní terapie významně negativně ovlivňuje prognózu pacienta. U kriticky nemocných se sepsí možnosti imunoterapie zatím nejsou srovnatelné, nicméně imunologická diagnostika nám některé možnosti nabízí. Je to např. měření koncentrace imunoglobulinů, jejichž produkce je imunosupresivní terapií postižena.

V případě zjištěné hypogamaglobulinémie máme možnost tuto imunodeficienci cíleně ovlivnit. Při zjištěné imunoparalýze a nejasném klinickém a laboratorním nálezu ve smyslu sepse je to možnost agresivnějšího přístupu v používání antibiotické terapie. A v neposlední řadě jde o možnost získání dalších poznatků o klinických relevancích zjištěných laboratorních parametrů imunodeficiency, kterých je stále málo.

Literatura

1. Ročeň, M. et al. Průběh cytokinové odezvy u zvířecího modelu nitrobršňší sepsy modifikované imunoparalýzou. *Anest. intenziv. Med.*, 23, 2012, č. 2, s. 00–00.
2. Miggins, M. et al. The potential influence of common viral infections diagnosed during hospitalization among critically ill patients in the United States. *PLoS One*, 2011; 6:e18890
3. Chakera, A. et al. Antigen-specific T cell responses to BK polyomavirus antigens identify functional anti-viral immunity and may help to guide immunosuppression following renal transplantation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, 165, p. 401–409.
4. Reischig, T. et al. Valganciclovir prophylaxis against cytomegalovirus impairs lymphocyte proliferation and activation in renal transplant recipients. *Antivir. Ther.*, 2011, 16, p. 1227–1235.
5. Cheron, A. et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Crit. Care*, 2010, 14, R208.
6. Fu, Q. et al. Percentages of CD4+ T regulatory cells and HLA-DR expressing monocytes in severe intra-abdominal infections. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2010, 42, p. 475–478.
7. Dejager, L. et al. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol.*, 2011, 19, p. 198–208.
8. Favalli, E. G. et al. Serious infections during anti-TNF alpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun. Rev.*, 2009, 8, p. 266–273.
9. Strangfeld, A. et al. Treatment benefit or survival of the fist: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70, p. 1914–1920.
10. Assfalg, V. et al. Combined immunosuppressive and antibiotic therapy improves bacterial clearance and survival of polymicrobial septic peritonitis. *Shock*, 2010, 33, p. 155–161.

Doc. MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.
Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2
150 30 Praha 5
e-mail: miroslav.prucha@homolka.cz

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Generální partner:



Hlavní partneři:



Partner:



www.csarim.cz