

VYUŽITÍ VYTÝPOVANÝCH MARKERŮ CELULÁRNÍ IMUNITY V PÉČI O POOPERAČNÍ SIRS A SEPSI

¹Richard KAHLICH, ¹Miloš DOBIÁŠ, ¹Martin STRŽÍTESKÝ, ²Helena MAREČKOVÁ, ³Ladislav KRAJČI
¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty

Univerzity Karlovy v Praze

²Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

³Centrum ambulantní zdravotní péče, Ústřední vojenská nemocnice Praha

Souhrn

Autoři prohloubili tematiku diferenciacie SIRS a sepse s vyvážením imunitních přístupů a zdrženlivé a cílené antibiotické politiky z předchozího sdělení „Klinicko-mikrobiologické a imunologické aspekty péče o kardiochirurgické pacienty“ (7). Potvrdil se mimořádný význam nižších hladin prokalcitoninu při odlišení čistého SIRS od sepse. Vyšetření stavu celulární imunity (CI) je cenné pro hodnocení obrany proti infekci, posuzování systémového zánětu a eventuální imunointervenci. Na příkladech krátkodobého i delšího sledování pacientů se potvrdily dříve vytypované metody, jako je počet obecných lymfocytů, subpopulací T-lymfocytů, CD a nověji stanovení intracelulárních cytokinů, zejména antiinflatorního IL-10 a proinflatorních TNF α , INF γ a IL-2. Jsou zmíněny případy úplné absence znaků CD, prognostické rysy CI, problémy s poznáním hyperinflatorního SIRS a hyperCARS a objektivní potíže s hodnocením intervence Immodinem u jednotlivců. Diagnostika stavu CI a eventuální imunointervence by se měly stát standardními součástmi pooperační i ostatní intenzivní péče ve spolupráci intenzivistů a imunologů.

Klíčová slova: SIRS; Celulární imunita (CI); Subpopulace T-lymfocytů; Cytokiny; Imunomodulace (prokalcitonin).

The Use of Selected Cellular Immunity Markers in the Care for Post-Operational SIRS and Sepsis

Summary

The authors elaborated the theme Differentiation of SIRS – sepsis with balancing of the immune approaches and a reserved and target antibiotic policy from the previous report “Clinical, microbiological and immunological aspects of cardiosurgical patients care” (7). They confirmed the extreme importance of lower procalcitonine levels for differentiation of clear SIRS from sepsis. Examination of cellular immunity (CI) condition is necessary for the evaluation of defence against infection, assessment of systemic inflammation and possible immunointervention. Short-time as well as longer monitoring of patients certified the earlier selected methods such as the number of common lymphocytes, subpopulations of T-lymphocytes, CD and newly determination of intracellular cytokines, especially anti-inflammatory IL-10 and pro-inflammatory TNF alpha, INF gamma and IL-2. The authors also mention cases of entire absence of CD signs, prognostic CI features, problems with recognition of hyperinflammatory SIRS and hyper CARS, and objective difficulties with evaluation of Immodin intervention in individuals. Diagnostics of CI condition and possible immunointervention should become a standard part of post-operational as well as other intensive care in cooperation of intensivists and immunologists.

Key words: SIRS; Cellular immunity (CI); Subpopulation of T-lymphocytes; Cytokines; Immunomodulation (Procalcitonine).

Úvod

V přehledném sdělení „Klinicko-mikrobiologické a imunologické aspekty péče o kardiochirurgické pacienty“ jsme zveřejnili koncepci vyjádřenou tezí „Diferenciacie SIRS a sepse s vyvážením imunitních přístupů a zdrženlivé a cílené antibiotické politiky“ (7). V souboru 4599 kardiochirurgických operantů převládal infekcí nekomplikovaný čistý SIRS s in-

cidencí 0,5–1,3 % oproti sepsi s pouhými 0,1 %. Tento příznivý efekt jsme považovali za globální výsledek dvou složek. Racionální ATB politika omezovala infekci a nežádoucí účinek ATB, časná a v té době často až preventivní imunomodulace omezila výskyt vyšších forem SIRS a mobilizovala obranu proti infekci.

I tak ovšem představuje imunologická problematika relativně autonomní složku, které jsme se

rozhodli věnovat zvýšenou pozornost v druhé etapě od roku 2004 s tím, že jsme prohloubili imunologické monitorování a imunointervenci u jednotlivých vybraných pacientů. Vyšetřovali jsme subpopulace CD, prokalcitonin (PCT), obecné lymfocyty a nově jsme zavedli sledování 6 vybraných cytokinů (IL-10, IL-12, IL-2, IL-4, INF γ , TNF α).

V roce 1992 publikovala komise expertů definici neinfekčního SIRS jako zánětlivé odezvy na klinické inzulty k odlišení od sepse, kde se jako spouštěč uplatňuje infekce (1). Příznaky jsou identické a převažuje horečka nad 38 °C, tachypnoe nad 20/min, tachykardie nad 90/min a leukocytóza nad 12 000/ μ l. Zatímco se dosud platná oficiální stupnice závažnosti ubírá výhradně po linii infekční sepse s gradací od počínající orgánové dysfunkce (severe sepsis) přes pokles cévní rezistence (septic shock) až k selhávání orgánů (MODS, MOF), převládal v naší sestavě nekomplikovaný „čistý SIRS“ se svou úplnou vývojovou linií, tj. severe SIRS, SIRS-šok, SIRS-MODS (MOF). Incidence vyšších forem počínajíc severe SIRS se pohybovala kolem 0,8 % (7).

Prokalcitonin v diferenciální diagnostice čistého SIRS a sepse

Naše výsledky odpovídaly údajům v literatuře, zdůrazňující využití prokalcitoninu pro odlišení SIRS, který je na rozdíl od CRP spojen se signifikantně nižšími hodnotami než sepse (4, 14, 15, 16). Z přesné prospektivní studie Selberga (15) např. vyplývá, že je SIRS provázen hodnotami kolem mediánu 3 ng/ml (rozpětí 0,7–29,5 ng/ml) na rozdíl od sepse s mediánem 17 ng/ml (rozpětí 0,9–351 ng/ml), $p = 0,003$. V našich 17 případech SIRS (z toho 9krát provleklý) byly hodnoty nižší než 2,5 ng/ml, v jednom případě pneumonie a 1 sepse alespoň 7 ng/ml. Ve třech případech, kdy SIRS předcházela infekční plicní epizoda, konvertoval vysoký PCT do nízkých hodnot odpovídajících SIRS, který následoval. Význam mezních hodnot je třeba posuzovat ve vztahu k celkovému klinickému obrazu.

Pravidelným vyšetřováním PCT se stala prakticky bezpečnou diagnostika čistého SIRS v případech jasné bakteriologické negativity a absence symptomů orgánové infekce (chybí septické ložisko). Na rozdíl od sepse nastupuje čistý SIRS mnohem dříve pooperačně, i když se občas vyskytne opožděný čistý SIRS. Pro hyperinflamatorní čistý SIRS je typická propast mezi hypergranulocytózou (alespoň

40 000/ μ l) a extrémní lymfopenií (kolem 1–2 %) (7). Kandidaturu pacienta na SIRS opodstatňují poruchy cirkulace (nízký srdeční výdej), nadměrné trvání operace, orgánová dispozice, krvácení a perioperační komplikace.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat správné interpretaci souběžných bakteriologických nálezů (rozlišení kontaminace vzorku, kolonizace a infekce).

Fenomén mizení znaků CD

Může jít buď o kritický úbytek řádově od desítek do jednotek, nebo o úplné vymizení elementů CD. V sestavě 45 našich pacientů předcházela ve 4 případech ztráta CD letálnímu exitu, 2krát vymizely nebo kriticky klesly CD uprostřed péče o kriticky nemocného (tabulka 4), objevily se nebo významně stouply po zásahu Immodinem. Uvedená pozorování lze chápat jako znaky špatné prognózy při hroucení organismu, jindy jako znak výzvy k imunomodulačnímu zásahu a eventuálně i jako znak dobré prognózy, dojde-li k obnově znaků CD.

Na druhé straně jsme viděli u mnoha pacientů a zvláště pak u 12 kriticky nemocných pacientů po operaci vztah mezi dobrým stavem CI a příznivým konečným výsledkem pooperační péče. K dobré prognóze může přispět i zjištění příznivého složení cytokinů. Na druhé straně se může vyvinout nečekaně těžký SIRS po zdařilé operaci s výrazným zhoršením CD teprve po zátěži. Nabízí se představa o roli genetické dispozice.

Zkušenosti k diagnostice extrémních situací

V souvislosti s využíváním znaků CD ještě připojujeme zkušenosti s interpretací a využitím fenotypu CD8, který zahrnuje cytotoxické T-lymfocyty a potenciál supresorických imunocytů. Týká se to hlavně diagnostiky prolongovaného SIRS a hyperCARS, které jsme uvedli v předchozím sdělení na obrázku 3 (7). Zjištění nízkého CD8 může klamat, neboť zdrojem antiinflamatorního cytokinu IL-10 jsou ještě i Th2 a supresorické monocyty, které všechny zpětně regulují zánět (za 3 roky jsme pozorovali 14 takových případů). K průkazu hyperCARS disponujícího pacienta k imunosupresi a infekčním komplikacím nemůže chybět důkaz nadprodukce IL-10 a nejlépe též PGE₂, nedostatek proximálního monokinu TNF α a snížení exprese HLA-DR na monocyttech (13).

Pokud jde o hyperinflamatorní SIRS, trpí jeho exaktní průkaz tím, že se na tuto maligní perakutní odrůdu SIRS včas nemyslí a nevyšetřují se CD, cytokiny a PCT. Sami jsme takto propásli 7 vysoce suspektních případů. Řešení takových včas diagnostikovaných případů vidíme v současné době v nasazení kortikoidů. Je ovšem otázka, zda budou stačit nízké dávky kolem 300 mg/den, které jsou schopny podle recentních publikací (8, 9) tlumit intenzivní proinflamatorní proces. Snahy o prevenci systémového zánětu jednorázovou předoperační dávkou kortikoidů (3) se zdají být v principiálním rozporu s obranným potenciálem zánětu.

Diskuse k imunologickým aspektům pooperační péče

Opomeneme-li nepraktické dělení imunity na přirozenou a získanou, pokusíme se o zhodnocení humorální a celulární složky v pooperační péči.

Prvky humorální imunity stojí poněkud v pozadí. V úloze diagnostik figurují hlavně komplementový systém a proteiny akutní fáze jako markery zánětu. Pokud jde o imunoglobuliny, používáme je při snížené hladině jen zřídka, a to při zvýšených nárocích na slizniční imunitu a ve snaze dodat opsoniny (hlavně při gramnegativní sepsi) nebo anti-endotoxinové protilátky.

Naproti tomu považujeme za zpozdilé, pokud se zanedbává problematika adaptivní celulární imunity. Na jedné straně zajišťuje ve srovnání s vrozenou imunitou (nezprostředkovaná fagocytóza) vysoce účinnou obranu proti infekci danou zapojením T-lymfocytů (Th1) a jejich cytokinů (INF γ , IL-2) do široké kooperace vyúsťující v podobě aktivovaných makrofágů a aktivních granulocytů (mikrofágů). Na straně druhé mají nedoceněný význam aspekty CI o negativních dopadech zvrhlé a nekontrolované aktivity cytokinů (TNF γ , IL-1, IL-6, IL-8), které vedou k rozvoji severe SIRS, SIRS-MOF či sepse. Na dysfunkci orgánů se v oblasti mikrocirkulace podílejí především prokoagulačně laděný poškozený endotel, eikosanoidy v čele s PgE2 a hyperaktivní neutrofily jako intra- a extravaskulární patogenetický faktor. Při intravaskulární obstrukci (DIK) a snížené cévní rezistenci pak dochází k malperfuzi orgánů.

To vše lze nejen monitorovat markery CI, ale také ovlivnit užitím vhodných imunomodulátorů. Tyto aspekty jsme postrádali v recentním kompi-

látu věnovaném potřebám anesteziologů (10). Roste význam nejnovějších poznatků o zdárném hojení podmíněném rezolucí obranných proinflamatorních faktorů CI (2).

Uvádíme několik poznámek k námi vytypovaným markerům, které mohou konzistentně odrážet aktuální stav CI. I když jsou subpopulace CD zachycené v periferním oběhu jen hrubým obrazem skutečného stavu v tkáních, ukazuje dostatečná hladina CD3 a CD4 dobrý potenciál obranného zánětu, který lze v případě CD4 (směs Th1 a Th2) pro zvláštní účely upřesnit vyšetřením jimi produkovaných cytokinů IL-2 a INF γ (Th1) a IL-10 a IL-4 (Th2). Nízké počty těchto CD jsou výzvou k imunointervenci. Ošidná bývá často nízká hladina CD8 (cytotoxické a supresorické Tc/s). Hladina IL-10 může být při nízkém CD8 ve skutečnosti vysoká vzhledem k tomu, že je IL-10 produkován i buňkami TH2 a supresorickými monocyty. Kinetika CD včetně situací po imunointervenci může být obleněná, což platí především o CD8 (Tc/s). Zatím jsme v literatuře nenarazili na fenomén kritické deprese znaků CD, který jsme viděli preterminálně a u kriticky nemocných v malnutrici.

Užitečným a jednoduchým indikátorem je celkový počet obecných lymfocytů (požadavek alespoň 1000/ μ l) s tím, že asi 70 % jsou T-lymfocyty. Nízký počet kolem 3 % v diferenciálu je těsně pooperačně přijatelný, v dalším pooperačním průběhu jej však považujeme za výzvu k aplikaci Immodinu. Je třeba zvážit, že úbytek může být dán nejen apoptózou (6), ale i únikem do zánětlivých zón či do lymfatických prostor, kde komunikují s buňkami prezentujícími antigen (APC). Funkce cytokinů jsou bohatě popsány v literatuře (např. 11). V prvním přiblížení je lze zhruba dělit na proinflamatorní (většina) a antiinflamatorní (IL-10, IL-4). Vyvážení obou skupin je základním předpokladem pro znovunastolení homeostázy. Při interpretaci lze využívat znalosti o specifických funkcích cytokinů, které se v praxi vyšetřují. TNF α je spolu s multivalentním IL-1 hlavním proinflamatorním cytokinem. Stimuluje klidové Th0 k diferenciaci na Th1, které rozvíjejí obranný zánět (forward regulation). TNF aktivuje endotel a neutrofily, podporuje i tvorbu eikosanoidů. Při nekontrolované nadprodukci má autoagresivní a hyperkoagulační potenciál. Jeho nedostatek přispívá spolu se snížením exprese HLA-DR na monocytech k imunoparalýze. Stejně jako IL-1 vede klinicky k vazodilataci, zvýšené permeabilitě a snižování cévní rezistence. Je pyrogenní.

IL-12 výrazně podporuje aktivity Th1, přispívá k obraně proti infekci, může však vést i k auto-agresi. IL-2 je růstový faktor pro CD4, CD8, NK a B-buňky. Indukuje diferenciaci Th1 v obraně proti infekci.

INF γ je vysoce účinný cytokin TH1, který zajišťuje důležitou kooperaci těchto helperů s monocytomakrofágovým systémem a stimuluje granulocyty a NK. Intenzifikuje fagocytózu včetně účinné intracelulární baktericidie. Inhibuje Th2 a tím i humorální aktivitu B-buněk směrem k alergii.

Zcela mimořádný význam pro analýzu klinických studií připisujeme informacím o pohybu antiinflamatorního cytokinu IL-10, který inhibuje monocyty na prvním stupni „forward regulation“, a umožňuje tak zpětnou regulaci obranného zánětu a následnou regeneraci tkání. Zejména šetří srdce a plíce a snižuje následky ischemie a reperfuze (5). Jeho nedostatek může vést k rychlému rozvoji hyperinflamatorního SIRS nebo k prolongovanému SIRS. Jeho přebytek může společně s PGE2 vyvolat hyperCARS s imunosupresí a rozvojem infekce (7). IL-10 podporuje humorální linii aktivací B-buněk. Podobné aktivity má i cytokin IL-4.

Pokud jde o IL-1, aktivuje podobně jako TNF T-lymfocyty, makrofágy a endotel. IL-8 podporuje aktivaci, chemotaxi a adhezi granulocytů k endotelu. IL-6 může být proinflamatorní i antiinflamatorní, indukuje proteiny akutní fáze. Je pyrogenní podobně jako TNF, IL-6, interferon γ , leukotrieny a PGE2.

Kinetika cytokinů je živější než u subpopulací. Často se střídají nebo prolínají a mají svou logiku ve vztahu ke klinickému obrazu, imunomodulačním zásahům a regulaci zánětu.

V literatuře jsme nenalezli žádnou studii, jež by sledovala u jednotlivců vztahy mezi markery CI a klinickým průběhem SIRS nebo sepse s užitím PCT a uváděla pokusy o hodnocení imunomodulátorů.

Pokusy hodnotit účinek Immodinu u jednotlivců

Immodin je nízkomolekulární dialyzát lidských leukocytů. Normalizuje celulární imunitu, podporuje obranný zánět a jeho zpětnou regulaci, posiluje fagocyty a intracelulární baktericidii (12).

Neviděli jsme účinek Immodinu nasazeného pozdě, teprve ve stadiu SIRS-MODS (7 případů). Zvláště nepříznivým faktorem může být snížení srdečního výdeje s dopadem na mikrocirkulaci. V niž-

ších stádiích může být indikace k nasazení Immodinu čistě klinická s uvážením celkového stavu pacienta. Přímou výzvou k nasazení Immodinu je kritické snížení obecných lymfocytů pod 1000/ μ l a snížení CD3, CD4 a CD8 včetně disharmonie mezi nimi. V posledních 2 letech jsme z úsporných důvodů významně omezili čistě preventivní aplikaci Immodinu bez využití imunitních markerů. Výsledky neuvádíme tím spíš, že je u jednotlivců taková „slepá“ indikace spojena s velkými interpretačními problémy. V tabulce 4 jsou uvedeny přehledy pohybu subpopulací CD, obecných lymfocytů (diferenciální počet) a IL-10 po aplikaci Immodinu (průměrně 3 injekce). K normalizaci CD3, CD4, CD8, obecných lymfocytů a ke klinickému zlepšení došlo ve 2 případech prolongovaného SIRS, severe SIRS (1krát), 1krát po úvodní sepsi, 2krát po pneumonii. Ve 2 případech jsme viděli srovnatelné výsledky s tím, že stagnovaly pouze CD8. Byla však normální hladina IL-10. V jednom případě stagnovaly pouze obecné lymfocyty a později následoval exitus pro jinou vitální komplikaci. Pětkrát byl podán Immodin ve snaze stabilizovat klinický stav, který byl v dalším průběhu dobrý. V jednom případě severe SIRS (viz údaj LM v tab. 4) došlo vzdor aplikaci Immodinu ke kritickému poklesu CD. Při pooperačním AIM a ARDS se rozvinul SIRS-šok a došlo k exitu.

K normalizaci obecných lymfocytů požadujeme vzestup na absolutní hodnotu asi 1000/ μ l. Je však třeba si uvědomit, že může převyšovat apoptóza nad regenerací a že mohou lymfocyty ustupovat do lymfatických prostorů nebo do oblastí zánětlivé reakce.

Následují příklady, kdy jsme využívali k analýze CI i cytokiny.

Kazuistika č. 1

Pacient s ICHS, po IM dlouhodobě hospitalizován s recidivujícími plicními edémy a bilaterální pneumonií, opakovanými epizodami arytmií a problémy s hypoperfuzí splanchniku, dlouhodobě na vazopresorické podpoře noradrenalinem, zavedena IABK. Dne 8. 11. 2005 provedena chirurgická revaskularizace myokardu a plastika mitrální chlopně. Urgentní časná revize pro tamponádu. Vzhledem k dlouhodobé závislosti na katecholaminech a leukocytóze hrozil rozvoj SIRS, a proto jsme se rozhodli při nízké hladině prokalcitoninu pro podporu Immodinem z klinické indikace před vyšetřením celulární imunity. Po 2 dávkách jsme zjistili, že jsou hodnoty subpopulací až na nízkou mezní hodnotu CD4 normál-

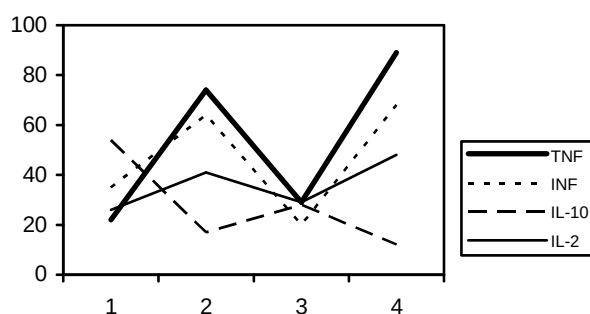
ní. Pokud jde o intracelulární cytokiny, překračovala hodnota IL-10 významně horní mez, což jsme interpretovali jako tendenci k vyrovnávání proinflammatorního procesu SIRS nebo hyperCARS a vysadili jsme Immodin s tím, že vyčkáme dalšího vyšetřování cytokinů. Po pěti dnech došlo k normalizaci IL-10, na druhé straně však k významnému zvýšení TNF, INF a IL-2. Tyto změny ve smyslu nastolení „forward regulation“ (obránného zánětu) koincidovaly s rozvojem pneumonie a považovali jsme je za příznivou známku fungující CI regulovanou potenciálem IL-10. Vzhledem k přetrvávajícímu absolutnímu i relativnímu snížení lymfocytů a prodlouženému SIRS náročnému na katecholaminy s ohrožením mikrocirkulace vystupňovanou srdeční insuficiencí jsme znovu nasadili Immodin tím spíše, že jsme čekali zaplavení oběhu endotoxinem z dysfunkčního střeva. V té době ustupovala po ATB léčbě epizoda lehké pneumonie. S odstupem 6 dní jsme provedli třetí vyšetření markerů CI. Vedle přechodného zvýšení hladin lymfocytů na dvojnásobek jsme mohli konstatovat normální strukturu subpopulací a úplnou normalizaci cytokinů s hodnotou IL-10 na horní hranici normy postačující k řádné regulaci odeznívajícího inflamatorního procesu. Po dalším relativně klidném průběhu jsme provedli čtvrtou plánovanou kontrolu, která odhalila nečekaný výrazný proinflammatorní zvrát s vysokými hodnotami TNF (89), INF (68) a IL-2 (48) s potenciálem autodestrukce. Rychle se zvyšovaly nároky na katecholaminy a zhoršoval se srdeční výkon se zřejmými dopady na mikrocirkulaci v podobě dysfunkce ledvin, jater a plic. K rozvoji tohoto smrtelného SIRS-šok, MODS nepochybně přispěla dysfunkce střeva a průnik endotoxinu přes poškozenou střevní bariéru. I když jsme si byli vědomi minimální šance, nasadili jsme Immodin a došli dvojího překvapení. Vzdor kachektickému stavu narostl téměř dvojnásobně počet lymfocytů, které však postrádaly znaky CD. Vykládáme to tak, že nešlo o zralé T-lymfocyty, které by byly schopny přirozených funkcí imunocytů. Pitva ukázala trofické enterokolické změny a hypoperfuzi orgánů a odpovídala klinickému obrazu prolongovaného SIRS, který vyústil terminálně do podoby ireverzibilního SIRS-MOF.

Tento případ ilustruje dobrou informativnost cytokinů, které živě a konzistentně odrážely změny klinického stavu jako jejich příčina a důsledek. Vzdor těžkému celkovému stavu pacienta se nabízí výklad příznivého vlivu Immodinu na markery celulární imunity.

Tabulka 1

	1	2	3	4	5	norma
TNF	n	74	n	89		12–44
IL-12	n	n	n	n		20–40
INF	35	64	n	68		11–31
IL-10	54	n	n	n		10–35
IL-2	n	41	n	48		8–28
IL-4	n	n	n	n		2–5
CD3	n		n		3	63–85
CD4	n		n		2	25–62
CD8	47		44		3	19–48

n = normální hodnota pg/ml



Kasuistika č. 2

První hospitalizace – urgentní operace pro symptomatické břišní aneurysma (21. 7. 2005) s komplikovaným průběhem (hemoragický šok, následně renální selhání při CHRI a SIRS, léčen na klebsiellovou pneumonii a ileózní stav.

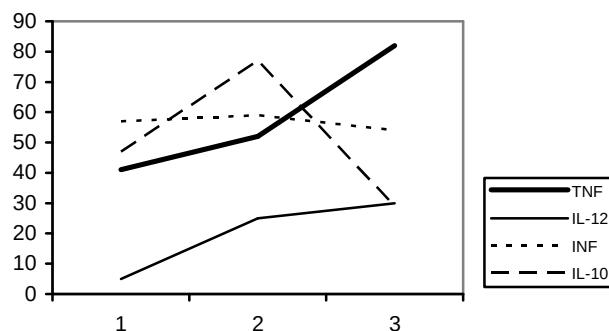
Při druhé hospitalizaci nalezen 13. 9. 2005 rozsáhlý retroperitoneální absces s nálezem klebsiely v sanguinopurulentním odpadu a bylo uvažováno o chirurgickém řešení. Za účelem vyhodnocení stavu celulární imunity a odhadu dalšího průběhu SIRS u kachetického pacienta jsme sledovali leukocyty, lymfocyty, subpopulace T-lymfocytů, cytokiny a PCT. Zjistili jsme mírné snížení CD4, zvýšení CD8, leukocyty 40 000/μl, 9,3 % lymfocytů, zvýšení složky C3 komplementu a nízký PCT. Pokud jde o cytokiny, svědčily normální hodnoty základních monokinů, TNF, IL-2 a zvýšený INF i při snížené potenci IL-12 pro uspokojivý stav obranného zánětu. INF zajišťuje dobrou kooperaci mezi T-lymfocyty a monocyty a stimuluje fagocytózu neutrofilů, NK-buněk a expresi HLA-DR na monocytech. Zaujalo nás však zvýšení IL-10 v koincidenci se zvýšeným CD8. Domníváme se, že jsme zachytili fázi v rámci prolongovaného SIRS, kdy faktory CI splnily úkol fyzio-

logické obrany proti opakovaným infekčním epizodám a nadprodukce antiinflatorního IL-10 mohla vést k nežádoucímu hyperCARS. Ve snaze přispět k normalizaci mírně dysregulované CI při celkově těžkém stavu jsme aplikovali Immodin (2 dávky). Za šest dní jsme vyšetření zopakovali. Došlo k vzestupu lymfocytů, mírně se vyrovnaly CD4 a CD8. Pokračoval vzestup antiinflatorního IL-10, nápadný zvrát však nastal v tom, že došlo ke konverzi negativních hodnot IL-12 do pozitivních, což znamená podporu pomahačů Th1 a monocytů ve smyslu posílení obranného zánětu (forward regulation) a oslabení tendence k hyperCARS. Připomínalo to přirozené nastolení rovnovážného stavu mezi proinflatorním a antiinflatorním stavem, a proto jsme nepokračovali v aplikaci Immodinu. Uvedená představa se potvrdila při další kontrole za týden, kdy hodnota IL-10 prudce poklesla k normě, INF a IL-12 stagnovaly a byl patrný vzestup TNF jako doklad fungujícího obranného zánětu v první etáži kaskády. Struktura subpopulace CD zůstala nezměněna a nevybočovala výrazně z normy. Hladina lymfocytů byla stabilní. Další klinický průběh byl příznivý a naše výsledky byly vzaty v úvahu při rozhodnutí o konzervativním přístupu k abscesu, který představoval potenciální nebezpečí ve vztahu k cévní protěze. Vyšetření v PET centru přineslo negativní výsledek.

Dá se tedy shrnout, že jsme byli svědky poměrně dynamických změn v cytokinech, které ukázaly v průběhu prolongovaného SIRS přechod od mobilizace proinflatorních obranných procesů CI k uplatnění antiinflatorního vlivu IL-10 při vyrovnávací účasti cytokinu IL-12. Je otázkou, zda skutečně hrozil hyperCARS a jak významnou úlohu sehrál v popsanych normalizačních procesech citlivě aplikovaný Immodin.

Tabulka 2

	1	2	3
TNF	n	52	82
IL-12	5	n	n
INF	57	59	54
IL-10	47	77	n
IL-2	n	n	n
IL-4	n	n	13
CD3	n	n	n
CD4	20	24	23
CD8	58	48	n



Kazuistika č. 3

Polymorbidní pacient s CTEPN, 14. 12. 2005 plicní endarterektomie, 3xACB.

Od druhého dne ARS v terénu CHRI, následovala bronchopneumonie se septickým a kardiogenním šokem. Od devátého dne částečné klinické zlepšení, pacient dále na kontinuální eliminační metodě (CVVH). Od 16. 1. 2006 opět ATB terapie pro susp. pseudomonádovou pneumonii. Šlo tedy o prolongovaný severe SIRS až SIRS-MODS provázený epizodami bronchopneumonie s nutností intermitentní ventilační a vazopresorické podpory při chronickém srdečním selhávání. Pacient byl významně kachektický a malnutriční. Šestý poperační den zjištěno v průběhu bronchopneumonie a renálního selhání zvýšení proinflatorního TNF. Překvapilo vymizení subpopulací CD, které nás vedlo spolu s uvážením celkového stavu k nasazení Immodinu. Od devátého dne se zlepšily oxygenační a oběhové parametry. Současně stoupaly obecné lymfocyty, které jsme však považovali za nezralé vzhledem k tomu, že vyšetření subpopulací odhalilo přetrvávající absenci elementů CD. Pokračovali jsme tedy v aplikaci Immodinu a 2. 1. 2006 jsme sledovali výrazný vzestup CD3 a CD4 spolu s objevením CD8. Přetrvával vysoký TNF, navíc však stoupal IL-12 jako důležitý růstový faktor řady imunocytů. V oběhu bylo méně obecných lymfocytů, což jsme spojovali s nároky na produkci kvalitních T-lymfocytů. V té době nastala nová klinická krize v podobě trvalé anurie, akutní katetrové sepse a nutnosti opakovaných bronchoskopických odstavů pro susp. plicní infiltráty. Následující 3 týdny byl pacient v relativně přijatelném stavu, dostal ještě 2krát podporu Immodinem. Aplikace byla následována vzestupem lymfocytů a kontrola markerů CI vyzněla příznivě. Došlo k úplné normalizaci subpopulací CD a při poslední epizodě pseudomonádové kolonizace dýchacích cest jsme zastihli vzestup všech cytokinů při zajištění zpětné regulace dostatkem IL-10. Poté

Tabulka 3

	1	2	3	4		norma
TNF	89	n	73	68		12–44
IL-12	n	n	n	59		20–40
INF	n	n	n	50		11–31
IL-10	n	n	n	53		10–35
IL-2	n	n	58	40		8–28
IL-4	n	n	n	n		2–5
CD3	4	0	43	75		63–85
CD4	1	0	49	48		25–62
CD8	1	0	5	35		19–48

byl pacient přeložen k následné péči na jiné ARO (depresivní stav, proteinokalorická malnutrice).

Lze tedy shrnout, že vzdor těžkým pooperačním komplikacím a malnutrici byla zřetelná časová souvislost mezi opakovaným podáváním Immodinu a

tendencí k normalizaci CI. Týká se to obecných lymfocytů, normalizace subpopulací T-lymfocytů a pestré kinetiky cytokinů odpovídající infekčním komplikacím i správné zpětné kontrole SIRS. Domníváme se, že náprava CI při užití Immodinu přispěla ke konsolidaci prolongovaného SIRS a za pomoci ATB k překonání infekčních epizod.

K možnosti hodnotit efekt Immodinu

Hodnocení čistého klinického efektu biopreparátu Immodin je při nedostatku kontrolní skupiny nesnadné. V předchozím sdělení jsme vysvětlovali příznivé ukazatele u 4599 operovaných pacientů globálním efektem zdrženlivé a cílené ATB politiky a časnou imunomodulací (včetně preventivní), které omezují infekci a vývoj směrem k vyšším formám čistého SIRS.

Tabulka 4

Subpopulace T-lymfocytů, lymfocyty a klinická pozorování po aplikaci Immodinu

Pacient	Pooperační diagnóza před nasazením Immodinu	Zvýšení všech CD + lymfo po Immodinu	Zvýšení CD3, CD4 + lymfo po Immodinu	Zvýšení všech CD, ne lymfo po Immodinu	IL-10	Klinický průběh v době po aplikaci Immodinu
BL	od začátku SIRS-šok			významně	nevyšetřen	přechodné zlepšení stavu, později prohloubení do podoby SIRS MOF
DS	iniciální katérová seps		významně		dobrá regulace	normalizace a ústup SIRS, při stagnaci CD8 dobrá regulace IL-10
EJ	po incipientním plic. infiltrátu prolongovaný SIRS		významně		dobrá regulace	zmírnění příznaků SIRS vzdor prchavému plic. infiltrátu, při stagnaci CD8 dobrá regulace IL-10, překlad
LK	ARDS, severe SIRS až šok	významně			nevyšetřen	výrazné zlepšení a propuštění na dialýze
SM	po incipientní pneumonii a sepsi deprese CI	významně			dobrá regulace	po normalizaci překlad
SO	po incipientní pneumonii a sepsi prolongovaný SIRS	významně			dobrá regulace	normalizace, ústup SIRS
TF	těžké postižení GIT, opakované plicní infiltráty, deprese CI a prolongovaný SIRS	významně			dobrá regulace	i při epizodické kolonizaci dýchacích cest a malnutrici ústup SIRS, stabilizace, překlad
TJ	severe SIRS	vzestup do normy			nevyšetřen	normalizace, ústup SIRS
VM	prolongovaný SIRS s depresí CI			významně	nevyšetřen	postupný ústup SIRS při epizodické kolonizaci dýchacích cest
LM	ARDS, KPCR, SIRS-šok, deprese CD3, CD4	po Immodinu sice vzestup lymfocytů, avšak dvojnásobný pokles všech CD na kriticky nízké hodnoty 2 dny před exitem				při negat. PCT a probíhající dialýze přešel prolongovaný SIRS v exitus

Pozn.: významně = zvýšení více než 80 %

Hodnocení u jednotlivců je ovšem mnohem obtížnější vzhledem ke spoluúčasti mnoha silných faktorů, jako je předoperační stav, perioperační a pooperační komplikace, časnost aplikace Immodinu, genetické faktory, dodržování zdrženlivé a cílené ATB politiky, nákladnost laboratorních vyšetření a konečkonců i možnost spontánní úpravy CI. Vzhledem k uvedené inhomogenitě souborů není vhodná klasická kontrolovaná studie. To by nemuselo platit pro eventuální multicentrickou studii disponující větším počtem případů čistého SIRS, kdy by mohlo přicházet v úvahu užití srovnatelných dvojic (matching).

V této naší studii sledující vývoj SIRS u jednotlivců v čase jsme pro nedostatečnou přesvědčivost nezařadili případy klinické prosperity po preventivním podání nebo při klinické indikaci SIRS, kdy se neprovedlo vyšetření CI. Nicméně však nechceme jednoznačně deklarovat efekt Immodinu ani v případech se zřejmou časovou souvislostí mezi zásahy a klinicko-laboratorními výsledky. Týká se to hlavně krátkodobě sledovaných případů (tab. 4), i když se tu kauzální souvislost jeví věrohodnou. Málo skepse na druhé straně připouští dlouhodobější pozorování (např. uvedené kazuistiky č. 1, 2, 3), kde změnám v lymfocytech, subpopulacích a cytokinech předcházela intervence Immodinem. Žádný z těchto pacientů navíc neměl rezervy, které by dovolovaly interpretaci změn CI jako sekundární důsledek spontánního zlepšení klinického stavu. Myslíme si, že by náš přístup mohl inspirovat hlavně intenzivisty k zisku vlastních zkušeností na tomto „málo obdělávaném poli“.

Literatura

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992, vol. 20, no. 6, p. 864–874.
2. AYALA, A., et al. Mechanisms of immune resolution. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 8 (Suppl), p. S558–S571.
3. BOURBON, A. – VIONNET, M. – LEPRINCE, P., et al. The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2004, vol. 26, no. 5, p. 932–938.
4. BRUNKHORST, FM. – WEGSCHEIDER, K. – FORICKY, ZF., et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, 2000, vol. 26, p. 148–152.
5. GIOMARELLI, P. – SCOLLETTA, S. – BORRELLI, E., et al. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann. Thorac. Surg.*, July 2003, vol. 76, Issue 1, p. 117–123.
6. HOTCHKISS, RS., et al. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England J. Med.*, 2003, vol. 348, no. 9, p. 138–148.
7. KAHLICH, R. – STRÍTESKÝ, M. – KRIŠTOF, J., et al. Klinicko-mikrobiologické a imunologické aspekty péče o kardiokirurgické pacienty. *Voj. zdrav. Listy*, 2005, roč. 74, č. 3/4, s. 115–124.
8. KEH, D. – BOEHNKE, T. – WEBER-CARTENS, S., et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 167, no. 4, p. 512–520.
9. KILGER, E. – WEIS, F. – BRIEGEL, J., et al. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 4, p. 1068–1074.
10. LAFFEY, J. – BOYLAN, J. – CHANG, D., et al. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002, vol. 97, no. 1, p. 215–252.
11. OBERHOLZER, A. – OBERHOLZER, C. – MOLDAWER, LL., et al. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 4 (Suppl), p. N3–N12.
12. PEKÁREK, J. – ČECH, K. – BARNET, K., aj. Deset let používání imunomodulačního přípravku Immodin, dříve Transfer faktor Sevac v terapii. 4. sborník přednášek o imunomodulační terapii. Olomouc, říjen 1996. Sevapharma.
13. PRŮCHA, M., aj. Imunoparalýza a infekční komplikace u kriticky nemocných. *Anest. neodkl. Péče*, 2001, roč. 12, č. 6, s. 320–323.
14. PRŮCHA, M., aj. Srovnání procalcitoninu, interleukinu 6 a C-reaktivního proteinu v diferenciální diagnostice pacientů JIP se syndromem sepse. *Vnitř. Lék.*, 2003, roč. 49, č. 7, s. 541–547.
15. SELBERG, O. – HECKER, H. – MARTIN, M., et al. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit. Care Med.*, 2000, vol. 28, no. 8, p. 2793–2798.
16. YUKIOKA, H. – YOSHIDA, G. – KURITA, S., et al. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2001, vol. 30, no. 5, p. 528–531.

Korespondence: MUDr. Richard Kahlich, DrSc.
Janáčkovo nábřeží 37/479
150 00 Praha 5

Do redakce došlo 11. 7. 2007