



UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

TOMASZ SKALEC

Przydatność diagnostyczna i prognostyczna oznaczeń rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu u chorych leczonych z powodu sepsy

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Dr hab. Waldemar Goździk, profesor nadzw.

Wrocław 2019

STRESZCZENIE

Systematyczny wzrost częstości występowania sepsy na świecie sprawia, że jest ona jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji i zgonów pacjentów w oddziałach intensywnej terapii.

Z uwagi na osobniczo zmienny przebieg sepsy i złe rokowanie pacjentów, bardzo ważne jest jej wczesne rozpoznanie. Celowi temu służą temu liczne wskaźniki biochemiczne zwane biomarkerami. Poza klasycznymi markerami takimi jak prokalcytonina i białko C-reaktywne, prowadzone są badania nad przydatnością diagnostyczną i prognostyczną nowych cząsteczek biologicznych, między innymi rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR). Białko to pochodzące z enzymatycznego trawienia białka błonowego komórek układu immunologicznego występuje we wszystkich płynach ustrojowych. Jego wytwarzanie wzrasta w trakcie procesów stymulujących układ odpornościowy, między innymi podczas zakażenia, ale również w procesach nowotworowych, chorobach cywilizacyjnych, jak miażdżyca oraz procesów stymulujących reakcję zapalną, np.: krążenie pozaustrojowe, uraz chirurgiczny.

Celem badania było:

1. Określenie przydatności diagnostycznej i prognostycznej monitorowania stężeń suPAR w populacji pacjentów septycznych leczonych na oddziale intensywnej terapii.
2. Określenie dynamiki i wartości prognostycznej suPAR w populacji pacjentów poddawanych planowej operacji serca z zastosowaniem krążenia pozustrojowego.
3. Zbadanie przydatności klinicznej seryjnego pomiaru stężenia suPAR u pacjentów w sepsie i wstrząsie septycznym.
4. Zbadanie wartości prognostycznej suPAR w relacji do innych monitorowanych biomarkerów sepsy, stężenia mleczanów oraz skal APACHE II i SOFA.
5. Określenie przydatności klinicznej wszystkich mierzonych wskaźników w ocenie prognozy wyleczenia i przeżycia pacjentów septycznych leczonych na oddziale intensywnej terapii.

Materiał i metoda: Analizie poddano pacjentów oddziału intensywnej terapii w Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu hospitalizowanych w okresie od marca do grudnia 2016 roku. Pacjentów podzielono na dwie grupy. Grupę septyczną, w której znalazły się 51 osoby, stanowili pacjenci z rozpoznaną sepsą lub wstrząsem septycznym. W grupie kardiologicznej znalazło się ostatecznie 19 pacjentów hospitalizowanych w OIT po planowych zabiegach kardiochirurgicznych.

Dokonano oceny parametrów klinicznych oraz konieczności użycia inwazyjnych technik terapeutycznych. W ocenie markerów stanu zapalnego analizowano stężenia Prokalcytoniny, CRP i suPAR. Dodatkowo chorych poddano ocenie za pomocą skal APACHE II i SOFA. W grupie septycznej pomiarów dokonywano po przyjęciu do OIT (doba 0) oraz w 3, 5, 7, 10 dobie pobytu, a w grupie kardiologicznej w 0, 1, 2, 3 dobie pobytu. Punkty czasowe 0 i 3 były wspólne dla obu grup badanych.

Wyniki: wartość wyjściowa suPAR oraz poziom w 3 dobie były wyższe w grupie septycznej niż w grupie kardiologicznej, odpowiednio 10,865 vs 3,663 oraz 9,726 vs 4,832. Nie obserwowano różnic statystycznych w poziomie suPAR pomiędzy pacjentami z sepsą i wstrząsem septycznym. Jednak pacjenci wymagający użycia technik nerkozastępczych w przebiegu sepsy mieli przeszło dwukrotnie wyższy poziom suPAR (15,783 vs 7,65). Spośród markerów zapalenia jedynie poziom prokalcytoniny był istotnie wyższy w grupie septycznej, w porównaniu z grupą kardiologiczną: 6,575 vs 0,1 oraz 3,03 vs 1,16 odpowiednio w pomiarze 0 i 3. Wartość prognostyczna 28-dniowej śmiertelności była istotna statystycznie zarówno dla skali APACHE (AUC ROC 0,725), skali SOFA (AUC ROC 0,707) i stężeń suPAR (AUC ROC 0,655).

Wnioski:

1. W sepsie i wstrząsie septycznym stwierdza się podwyższone wartości suPAR, a wartość prognostyczna przeżycia 28-dniowego jest istotna przy stężeniach powyżej 18,38 ng/ml.
2. Stężenia suPAR w grupie pacjentów poddawanych planowej operacji serca z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego nie wykazują istotnych wahań w analizowanym wczesnym okresie okołoperacyjnym.
3. Stwierdzany, podwyższony poziom suPAR przed zabiegiem operacyjnym, w tej grupie pacjentów może wynikać z przewlekłego stanu zapalnego jaki towarzyszy miażdżycy.
4. Nie ma różnic w poziomie suPAR u pacjentów z sepsą i wstrząsem septycznym.
5. Przydatność kliniczna seryjnego pomiaru stężenia suPAR u pacjentów w sepsie i wstrząsie septycznym nie przewyższa wartości skali SOFA.
6. Wartości wyjściowe stężeń suPAR wykazywały większą zdolność do predykcji 28-dniowej śmiertelności, w porównaniu do oznaczeń poziomu leukocytów, CRP czy PCT.
7. U pacjentów septycznych, wymagających ciągłych terapii nerkozastępczych, stężenia suPAR są istotnie wyższe, w grupie tej notuje się również istotnie wyższą śmiertelność.
8. Stwierdzone zależności pomiędzy stężeniami suPAR i innymi analizowanymi markerami sepsy, mogą wskazywać na ich przydatność w wielomarkerowej ocenie nasilenia i rozwoju sepsy, jednak ta hipoteza wymaga dalszej weryfikacji.

Podsumowanie:

Przydatność oznaczeń stężeń suPAR, jako wczesnego markera diagnostycznego sepsy jest ograniczona. Jednak jego użyteczność w prognozowaniu 28-dniowej śmiertelności przewyższa klasyczne biomarkery zakażenia i jest zbliżona do oceny wg. skal punktowych SOFA i APACHE II. Dodatkowo wykazano przydatność suPAR w ocenie prognozowania przeżycia pacjentów wymagających terapii nerkozastępczych w przebiegu sepsy.

12. SUMMARY

Systematically growing incidence of the sepsis all around the World makes it one of the commonest reasons of admission to the ICUs and death of the patients.

Due to the individual course and poor prognosis of the septic patients it became very important to diagnose sepsis as soon as possible. Many biochemical indicators known as biomarkers are useful in setting up the diagnosis. Despite of classical biomarkers like procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) many clinical trials are being held to describe diagnostic and prognostic usefulness of new biomarkers. One of these investigated biomarkers is the soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR). This protein is being released after enzymatic cleavage from superficial protein present on cell membrane of immune system cells. Cleaved form is present in physiological fluids. Its concentration increases during processes leading to immune system activation like infection but also in neoplastic growth, civilization diseases like arteriosclerosis or conditions which are stimulating systemic inflammatory reaction like extracorporeal circulation or surgical injury.

The aims of the study were:

1. To describe diagnostic and prognostic usefulness of concentration monitoring of suPAR in population of patients treated in ICU;
2. To describe dynamics and prognostic value of suPAR in population of patients undergoing heart surgery with extracorporeal circulation;
3. To evaluate clinical usefulness of serial measurements of suPAR concentration in septic and septic shock patients
4. To estimate prognostic value of suPAR in relation to other sepsis biomarkers, lactate levels and APACHE II and SOFA scales
5. To evaluate clinical usefulness of all measured indicators in assessment of prognosis and survival of septic patients treated in ICU

Material and method:

Patients of the Intensive Care Unit of the University Hospital in Wrocław admitted between March and December 2016 were analyzed. Those patients were divided into two groups. The first called septic was composed of 51 patients with diagnosed sepsis or septic shock. To the second group called cardiologic finally 19 patients after scheduled cardiosurgical procedures were included. Vital signs, clinical parameters and a need of invasive treatment were being analyzed. In the evaluation of sepsis biomarkers procalcitonin, CRP and suPAR were used. Additionally, patients were assessed with APACHE II and SOFA scores. In the septic group measurements were performed at the time of admission (0 point) and on the 3, 5, 7 and 10 day of hospitalization in the ICU. Cardiologic patients had the measurements taken on the 0, 1, 2, 3 day of stay. Points 0 and 3 were common for both groups.

Results:

Initial values of suPAR and level in the third day were significantly higher in the septic group in comparison to the cardiologic group. Respectively 10,865 vs 3,663 and 9,726 vs 4,832. Statistical differences were not observed between subpopulation with sepsis and septic shock in the septic group. Nevertheless, patients requiring renal replacement therapies in the course of sepsis had double high levels of suPAR comparing to the patients who did not need the RRT (15,783 vs 7,65). Among the inflammatory markers only levels of procalcitonin were significantly higher in the septic group in comparison to the cardiologic group. This regularity was observed at 0 point and on the 3 day, respectively 6,575 vs 0,1 and 3,03 vs 1,16. Prognostic value of 28th day mortality rate was statistically important for APACHE II score (AUC ROC 0,725), for SOFA score (AUC ROC 0,707) and concentration of suPAR (AUC ROC 0,655).

Conclusions:

1. In sepsis and septic shock suPAR levels are increased and 28th day mortality rate is important with levels of suPAR above 18,38 ng/ml.
2. suPAR concentration in the group of patients undergoing scheduled cardiosurgery procedures with extracorporeal circulation does not fluctuate in the early perioperative period.
3. Determined increased level of suPAR in cardiologic group before surgical procedure is being considered as an effect of chronic inflammation due to arteriosclerosis.
4. There were no differences in suPAR levels between septic and septic shock patients.
5. Clinical usefulness of serial suPAR measurements in septic patients is not higher than SOFA score evaluation.
6. Baseline suPAR level had higher predictive values as 28th day mortality rate than leucocyte levels, CRP or procalcitonin.
7. Septic patients requiring renal replacement therapies had statistically higher levels of suPAR and higher mortality rate was observed in this group of patients.

8. Determined relations between suPAR and other inflammatory markers might be useful in multimarkers analysis method for assessment of intensity and sepsis development. This hypothesis needs to be verified by further studies.

Usefulness of suPAR concentration as an early diagnostic marker of sepsis is limited. Nevertheless, its prognostic utility of 28th day mortality rate is higher than classical inflammation markers and is almost as accurate as SOFA and APACHE II score assessment. Furthermore, its usefulness in survival prognosis of septic patients requiring RRT was demonstrated.