

**UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI
WYDZIAŁ WOJSKOWO-LEKARSKI**

MONIKA TERLECKA

**„Ocena przydatności klinicznej rozpuszczalnego urokinazowego receptora
aktywatora plazminogenu suPAR w monitorowaniu stanu pacjentów leczonych
w Oddziale Intensywnej Terapii”**

**PRACA NA STOPIEŃ
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

**WYKONANA
W ZAKŁADZIE DIAGNOSTYKI LABORATORYJNEJ I BIOCHEMII KLINICZNEJ
USK im. WAM CSW w ŁODZI**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Paradowski

ŁÓDŹ 2016

7. STRESZCZENIE

Monitorowanie i rokowanie u pacjentów w staniach ciężkich jest istotnym elementem postępowania terapeutycznego w OIT. Do tego celu wykorzystuje się różne metody oparte na pomiarach parametrów fizjologicznych i laboratoryjnych. Spośród metod laboratoryjnych monitorowania rozwoju choroby do najbardziej przydatnych i najczęściej stosowanych należy ocena stężeń we krwi białka C-reaktywnego (CRP). Równoczesne określanie z kolei funkcji narządów z użyciem metod laboratoryjnych i badań fizykalnych oraz odpowiednich algorytmów pozwala również na dokonanie oceny stanu klinicznego pacjenta i rokowania rozwoju choroby. W Polsce do tego celu najczęściej stosowaną metodą jest skala APACHE II. Użycie jej wiąże się jednak nie tylko z koniecznością oznaczania wielu parametrów laboratoryjnych i klinicznych ale również z trudnościami interpretacyjnymi u części chorych. Szczególnie u osób w młodym wieku, chorych na sepsę, nieobciążonych wcześniejszymi chorobami przewlekłymi, u których punktacja w skali APACHE II będzie względnie niska mimo niekorzystnego rokowania. Odmiennie, u pacjentów starszych chorych na sepsę, obciążonych przewlekłymi chorobami, wynik APACHE II będzie wysoki pomimo niskiego ryzyka zgonu. Przez lata trwały prace nad udoskonaleniem systemu oceniającego postępowanie terapeutyczne u krytycznie chorych pacjentów. Nie przyniosły one jednak w pełni zadowalających wyników w aspekcie oszacowania ryzyka zgonu pacjentów leczonych w OIT.

Biorąc to pod uwagę postawiono za cel pracy u pacjentów leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii oszacowanie przydatności klinicznej oznaczeń suPAR we krwi do monitorowania i prognozowania przebiegu chorób o różnej etiologii ze szczególnym uwzględnieniem sepsy.

Założono, że badanie porównawcze suPAR z uznanymi laboratoryjnymi markerami monitorowania i rokowania przebiegu choroby: stężeniem CRP, stężeniem prokalcytoniny (PCT), liczbą krwinek białych (WBC) oraz skalą APACHE II pozwoli na ocenę jego przydatności klinicznej.

Metody badań. Do badań zakwalifikowano 64 chorych (główna grupa badanych – O) hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego – Centralnego Szpitala Weteranów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach od 02. 2011 do 05. 2012 roku. Całą grupę badanych osób (O) podzielono w pracy na różne grupy i podgrupy w zależności od realizowanego etapu badań.

1. Grupę Z (Zmarli z różnych przyczyn) stanowiło 33 pacjentów (14 kobiet i 19 mężczyzn) w wieku od 17 do 74 lat (średnio 56,4 lat) zmarłych w czasie hospitalizacji w OIT. Czas hospitalizacji wynosił od 3 do 24 dób (średnio 10 dób). W oparciu o analizę historii choroby, badania laboratoryjne hematologiczne i biochemiczne oraz bakteriologiczne grupę Z podzielono na dwie podgrupy: podgrupę ZS i ZN. Podgrupę ZS (Zmarli-Sepsa), stanowiło 23 z 33 zmarłych pacjentów – 10 kobiet i 13 mężczyzn w wieku od 27 do 69 lat (średnio 56 lat). Czas hospitalizacji wynosił od 5 do 24 dób (średni 12,6 doby). Podgrupę ZN (Zmarli-Nie sepsa) stanowiło 10 z 33 pacjentów (4 kobiety i 6 mężczyzn) w wieku od 17 do 74 lat (średnio 56,6 lat). W tej podgrupie wszyscy pacjenci zmarli z innych przyczyn niż sepsa, czas hospitalizacji wynosił od 3 do 17 dób (średnio 7,5 doby).
2. Grupę P (pacjenci, którzy przeżyli), stanowiło 31 pacjentów leczonych w OIT 10 kobiet i 21 mężczyzn w wieku od 27 do 69 lat (średnio 47,3 lat). Czas hospitalizacji wynosił od 3 do 26 dób (średnio 9,5 doby). Wszyscy pacjenci tej podgrupy przeżyli, po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego zostali przeniesieni do innych oddziałów szpitalnych lub zostali wypisani ze szpitala. W oparciu o analizę historii choroby, badania laboratoryjne i bakteriologiczne grupę P podzielono na dwie podgrupy: podgrupę PS i PN. Podgrupę PS (Przeżyli-Sepsa), stanowiło 10 z 31 chorych (5 kobiet i 5 mężczyzn) w wieku od 31 do 63 lat (średnio 47,7 lat). Czas hospitalizacji wynosił od 6 do 26 dób (średnio 10,3 doby). Podgrupę PN (Przeżyli-Nie sepsa) tworzyło 21 z 31 chorych (5 kobiet i 16 mężczyzn) w wieku od 27 do 69 lat (średnio 46,9 lat), czas hospitalizacji wynosił od 3 do 20 dób (średnio 8,7 doby).

W przebiegu hospitalizacji co 1-2 dni od pacjentów w OIT pobierano krew, wykonywano badania hematologiczne, a w surowicy oznaczano stężenia wybranych parametrów biochemicznych. Wyniki oznaczeń laboratoryjnych były wykorzystywane przez lekarzy do celów rutynowych. W osoczu oznaczano stężenie suPAR. Oznaczenia stężeń suPAR, wykonywano w serii po rozmrożeniu osocza. Wyniki badań suPAR nie były stosowane do obserwacji chorych ze względu na fakt, że oznaczenie to stanowi nowy test laboratoryjny jeszcze nie dopuszczony do klinicznego wykorzystania.

Ocenę przydatności klinicznej suPAR opracowano statystycznie w oparciu o analizę krzywych ROC (Relative Operating Characteristic) oraz badanie przeżywalności z wykorzystaniem regresji liniowej i krzywych Kaplana Meiera.

Wyniki badań. Dynamika stężeń suPAR i CRP oraz APACHE II score w przebiegu hospitalizacji u pacjentów, którzy przeżyli oraz u osób zmarłych ma średnio podobny przebieg: u chorych z pomyślnym przebiegiem trend zmian ma charakter spadkowy, zaś u chorych, którzy zmarli istotnie rosnący. Dynamikę stężeń suPAR u pojedynczych zmarłych pacjentów z sepsą cechuje powolny, systematyczny wzrost stężeń od ok. 10 ng/mL do ok. 15 ng/mL, bez wyraźnie zaznaczonych wahań w kolejnych dniach hospitalizacji. Średnie stężenie narasta w kolejnych dobach (od wartości rzędu 5 ng/mL aż do około 25 ng/mL). Szczególnie zaznaczony wzrost jest widoczny w czasie 3, 2 (2-3 dni przed śmiercią) do wartości rzędu 25 µg/L.

Odmienne, dynamikę stężeń CRP u zmarłych pacjentów z sepsą mimo średnio zaznaczonych trendów ogólnych, charakteryzują duże wahania stężeń między kolejnymi dobaми. Średnie stężenie w kolejnych dobach jest rosnące od wartości rzędu 100 mg/L w punkcie czasowym około 20 dni przed śmiercią do około 200 w 3dobie przed śmiercią, ze szczególnym wzrostem, podobnie jak w przypadku suPAR, między 2 i 1 dobą (do ok. 250 mg/L).

U pacjentów, którzy zmarli (grupa Z) w porównaniu do osób, które przeżyły (grupa P), niezależnie od choroby będącej przyczyną hospitalizacji, stężenie suPAR jest statystycznie wyższe, zarówno w czasie wyjścia (D) jak i w czasie wejścia (A). Tym samym można sądzić, że podwyższone wartości stężeń suPAR w czasie wejścia mogą mieć znaczenie w ocenie stanu klinicznego pacjenta dla wstępnego rokowania przebiegu choroby już w czasie przyjęcia do OIT. Stężenie suPAR zarówno w czasie wejścia (A) jak i wyjścia (D) w grupie pacjentów z sepsą (S) jest statystycznie istotnie wyższe w porównaniu do stężenia suPAR w grupie pacjentów nie chorujących na sepsę (N). Silniej zaznaczone opisane różnice wystąpiły w czasie wyjścia, stąd stężenie suPAR wyraźniej wzrasta u pacjentów chorujących na sepsę w porównaniu do chorych bez sepsy.

Wykazano, że stężenie suPAR w czasie wejścia A nie koreluje z APACHE II score w grupie głównej O oraz w każdej podgrupie (ZS, PS, ZN i PN). W czasie wyjścia D wykazano jedynie korelację między suPAR a skalą APACHE II w grupie głównej O. Wskazuje to, że suPAR i APACHE II są parametrami od siebie niezależnymi.

Wyniki wskazują również, że spośród badanych 5 parametrów (suPAR, CRP, PCT, WBC i APACHE II) wysokie i najwyższe wartości względnego pola powierzchni pod krzywą ROC (AUC) dla predykcji niepomyślnego przebiegu choroby pacjentów we wszystkich ba-

danych grupach, zarówno oznaczany w czasie wejścia A jak i wyjścia D wykazywał suPAR. Wysoka predykcyjna wartość AUC dla suPAR jest niezależna od przyczyny hospitalizacji. Szczególnie istotnie lepsze własności rokownicze suPAR w porównaniu do APACHE II wykazano dla predykcji niepomyślnego rokowania u pacjentów OIT nie chorujących na sepsę już w czasie rozpoczęcia hospitalizacji (wejście A).

Dobre zdolności predykcyjne niepomyślnego rokowania suPAR u pacjentów leczonych w OIT dotyczą obu punktów czasowych. Jednak z punktu widzenia klinicznego bardziej istotne jest rokowanie w chwili przyjęcia pacjenta do OIT. W czasie wejścia A moc predykcyjna suPAR, określona z użyciem krzywych ROC była najwyższa i istotnie przewyższała inne badane wskaźniki.

Ostatecznie wykazano, że oznaczanie stężenia suPAR u chorych hospitalizowanych w OIT wykazuje dobrą przydatność kliniczną w monitorowaniu przebiegu choroby. W szczególności wykazuje pożądane własności w zakresie predykcji niepomyślnego rokowania pacjenta w czasie leczenia w OIT.

Wnioski. Wyniki przeprowadzonych badań upoważniają na wyprowadzenie następujących wniosków:

1. Wysokość stężenia suPAR we krwi odzwierciedla stan kliniczny chorego.
2. suPAR w monitorowaniu i rokowaniu stanu klinicznego pacjenta jest parametrem niezależnym w odniesieniu do CRP, WBC i APACHE II score.
3. Obserwacja dynamiki stężeń suPAR we krwi w przebiegu choroby jest klinicznie przydatna do jej monitorowania i rokowania. W przebiegu niepomyślnym choroby dynamikę suPAR charakteryzuje systematyczny wzrost od przyjęcia (wejścia) pacjenta do OIT aż do jego śmierci (wyjścia) z małymi wahaniami międzydobowymi. Odmienne, przy pomyślnym leczeniu stężenie suPAR spada od wejścia aż do końca hospitalizacji.
4. Oznaczanie stężeń suPAR wykazuje większą przydatność kliniczną w predykcji niepomyślnego przebiegu choroby w porównaniu do uznanych i powszechnie stosowanych markerów jak APACHE II score i CRP.
5. Dobre własności predykcyjne w rokowaniu niepomyślnego przebiegu choroby suPAR ujawnia już w czasie pierwszych dni pobytu pacjenta w OIT. Oznaczanie stężenia suPAR w tym czasie może dać wskazówkę lekarzowi dla zapewnienia choremu

najlepszych z możliwych warunków leczenia lub przeniesienia pacjenta do OIT o wyższym poziomie referencyjnym.

PEŁNOMOCNIK DYREKTORA

ds. diagnostyki laboratoryjnej
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego
im. Wojskowej Akademii Medycznej-
Centralnego Szpitala Weteranów
ul. Piłsudskiego 113, 90-549 Łódź

Prof. dr hab. n. med. Marek Paradowski

Monika Terechne

