

616.41:616.-001.28:616-097.3:616.34-022.71.55-085.7

ZMĚNY UKAZATELŮ HUMORÁLNÍ A NESPECIFICKÉ IMUNITY U IMUNOSUPRIMOVANÝCH PACIENTŮ PŘI SELEKTIVNÍ DEKONTAMINACI

Plk. doc. MUDr. Horst KOCH, DrSc., plk. doc. MUDr. Milan BLÁHA, CSc., pplk. prof. RNDr. Eberhard WULF, RNDr. Barbara WULF, MUDr. Feodora VOLKMAR, pplk. MUDr. Ladislav JEBAVÝ
Vojenská lékařská akademie, Bad Saarow, NDR
(náčelník: genmjr. prof. MUDr. Günther Werner)
Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(náčelník: plk. doc. MUDr. Josef FUSEK, CSc.)

Úvod

Tabulka 1

Systémové nemoci hematopoézy vedou podobně jako poškození ionizujícím zářením k výrazným poruchám odolnosti proti infekcím. Diagnostice a léčbě těchto poruch věnujeme soustavnou pozornost a ve spolupráci pracovišť v NDR a ČSFR vyhledáváme nejúčinnější postupy ke zlepšení zdravotnického zabezpečení postižených. Tato publikace je dílčím výsledkem výzkumu imunologických změn při léčbě nemocných metodou selektivní dekontaminace (dále SD).

Metoda selektivní dekontaminace zažívacího traktu byla navržena van der Waaijem (6). Jde o koncepci zábrany infekcím u imunosuprimovaných pacientů; je stále ve větší míře používána a prokazatelně vede k signifikantnímu poklesu rizika infekcí (2, 3). Jádrem této koncepce spočívá ve stabilizaci anaerobní střevní mikrobiální flóry cíleným použitím antimikrobiálních farmak a to zamezí kolonizaci aerobními exogenními patogenními kmeny (2, 5, 6). Klinické studie prokázaly vysokou účinnost této metody (2, 3), avšak existují i případy, kdy metoda selhává, a to vede k nutnosti zabývat se problematikou blíže. Léčbu je zřejmě důležité z klinických důvodů monitorovat, což ovšem dodnes není uspokojivě vyřešeno. Dosud se určoval neúspěch nebo úspěch SD hlavně podle mikrobiologických vyšetření. Je otázkou, zda by i jiné parametry, např. imunologické, nebylo možno využít ke sledování úspěšnosti léčby SD. Podklady pro tuto možnost jsme již naznačili v roce 1986 (3).

Metody a soubor nemocných

a) **Koncentrace plazmatických proteinů** je klinicky důležitá pro diagnostiku, diferenciální diagnostiku, stanovení prognózy i pro monitorování terapie u řady chorob (1). Po našich prvních výše uvedených zkušenostech (3) jsme se zaměřili na koncentraci vybraných plazmatických proteinů (kyselý alfa 1-glykoprotein, alfa 1-antitrypsin, C-reaktivní protein, fibrinogen) u pacientů se systémovými chorobami hematopoézy (viz tab. 1).

Pacienti byli léčeni obvyklými cytostatickými kúrami a další léčbou. K tomu byla prováděna SD v trojkombinaci léků:

Polymixin 1 mil. jednotek/24 h,
Trimethoprim/Sulfamerazin 3 × 0,16 g/0,24 g/24 h,
Nystatin 4 × 1,0 miliónu IE/24 h.

Soubor nemocných

Číslo	Nemocný	Diagnóza	Délka léčby (týdny)	Poznámka
1	G.B.	CML	17	zemřel
2	B.O.	AML	6	zemřel
3	B.M.	AML	31	
4	S.L.	CML	8	zemřel
5	L.W.	CML	27	
6	S.F.	AML	21	
7	B.H.	AML	50	zemřel
8	G.H.	DÚ	52	zemřel

Legenda:

AML = akutní myelóza

CML = chronická myelóza

DÚ = dřeňový útlum nejasného původu

Určení koncentrace plazmatických proteinů bylo prováděno laserovou nefelometrií za použití obvyklých postupů (8).

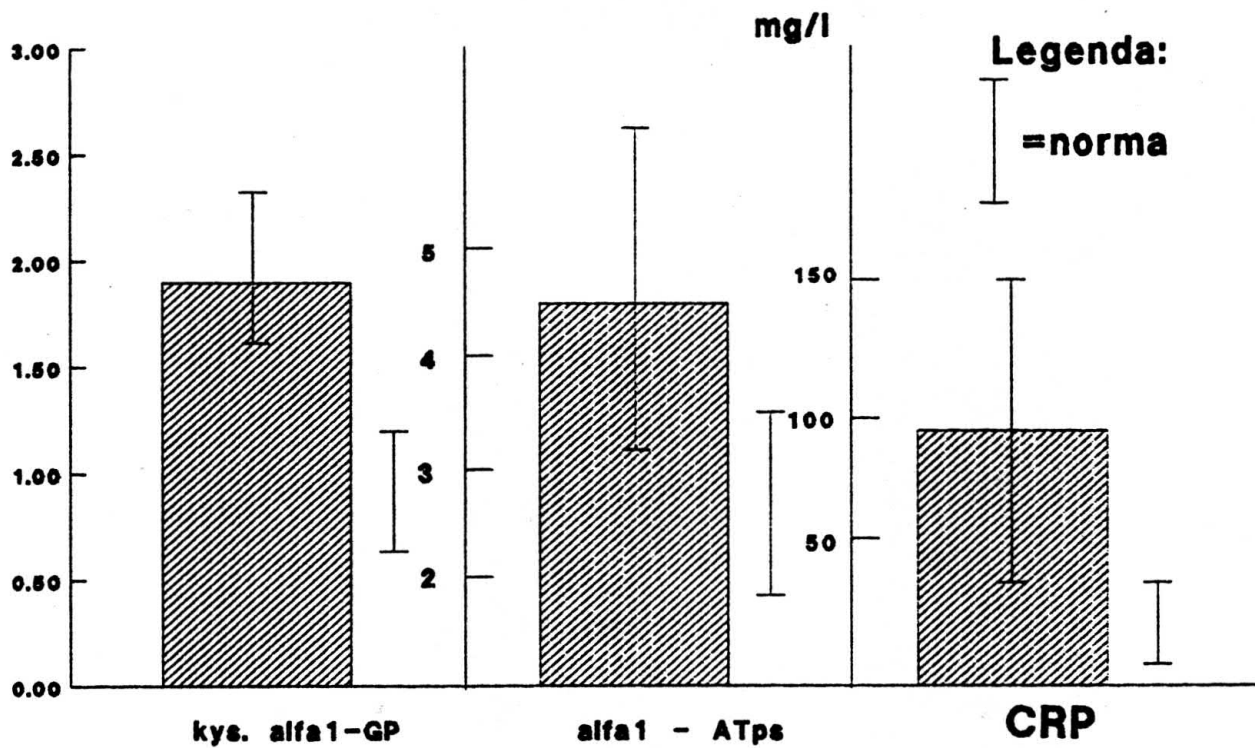
b) Snížená obranná schopnost periferních leukocytů plyne především z jejich sníženého počtu. Zvláštní pozornost je však třeba věnovat i **funkčním schopnostem fagocytujících leukocytů**, což také významně ovlivňuje jejich výkon u imunosuprimovaných lidí. Proto jsme stanovili u pacientů s nemocemi krve tvorby a u kontrolní skupiny 39 dárců krve fagocytární aktivitu periferních leukocytů. Určovali jsme ji chemoluminiscencí pomocí zymosanu. Při fagocytóze dochází k tzv. „respiratory burst“ (respirační vzplanutí), což je provázeno tvorbou kyselých metabolitů, a jejich přítomnost lze kvantifikovat pomocí chemoluminiscence (7). Je nutno podotknout, že touto metodou lze postihnout pouze první kroky fagocytózy: opsonizaci, adherenci a ingesci. Korelace s „killing effect“ (usmrčením mikroba) nebyla zjištěna, ačkoliv baktericidní účinek aktivovaných kyselých substancí známý je. Luminiscenci jsme měřili Luminometrem 1251 (LKB-Wallac; Toshu). Zjišťovali jsme „peak“ (nejvyšší hodnotu) signálu v mV.

Výsledky

Zjistili jsme toto:

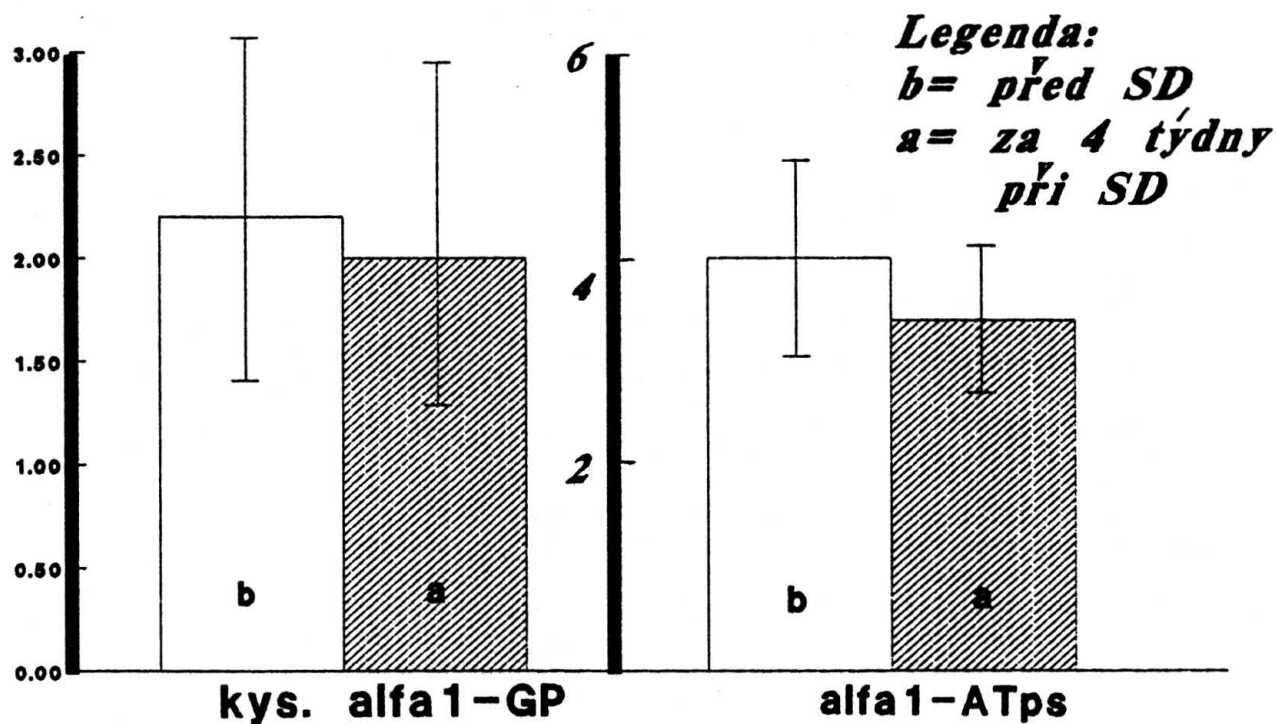
- Vyšetření pacienti mají oproti kontrolám významně zvýšeny „proteiny časné fáze“ – alfa 1-antitrypsin, kyselý alfa 1-glykoprotein a CRP (obr. 1).

Sérová hladina proteinu časné fáze u kontrol a leukemiků



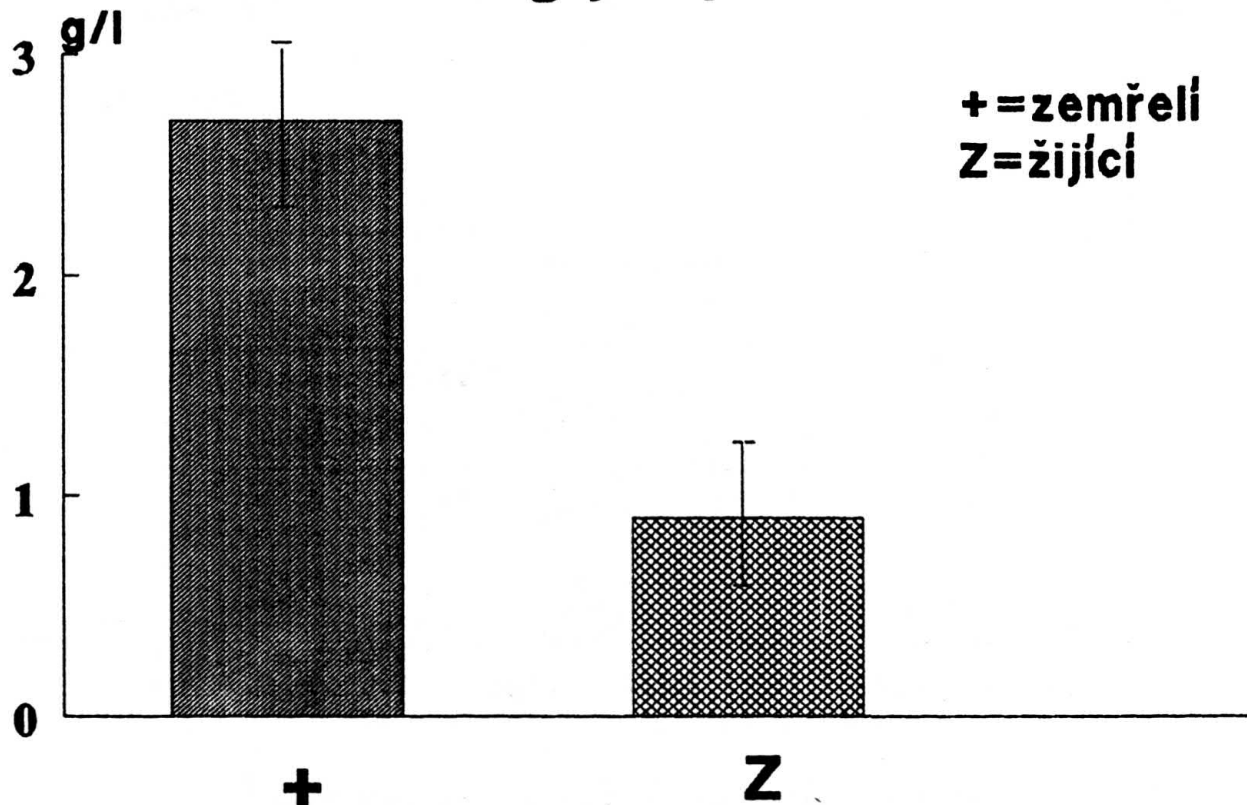
Obr. 1. Sérová hladina proteinů časné fáze u kontrol a leukemiků

ZMĚNY VYBRANÝCH PROTEINŮ AKUTNÍ FÁZE PŘI SD



Obr. 2. Změny vybraných proteinů akutní fáze při selektivní dekontaminaci

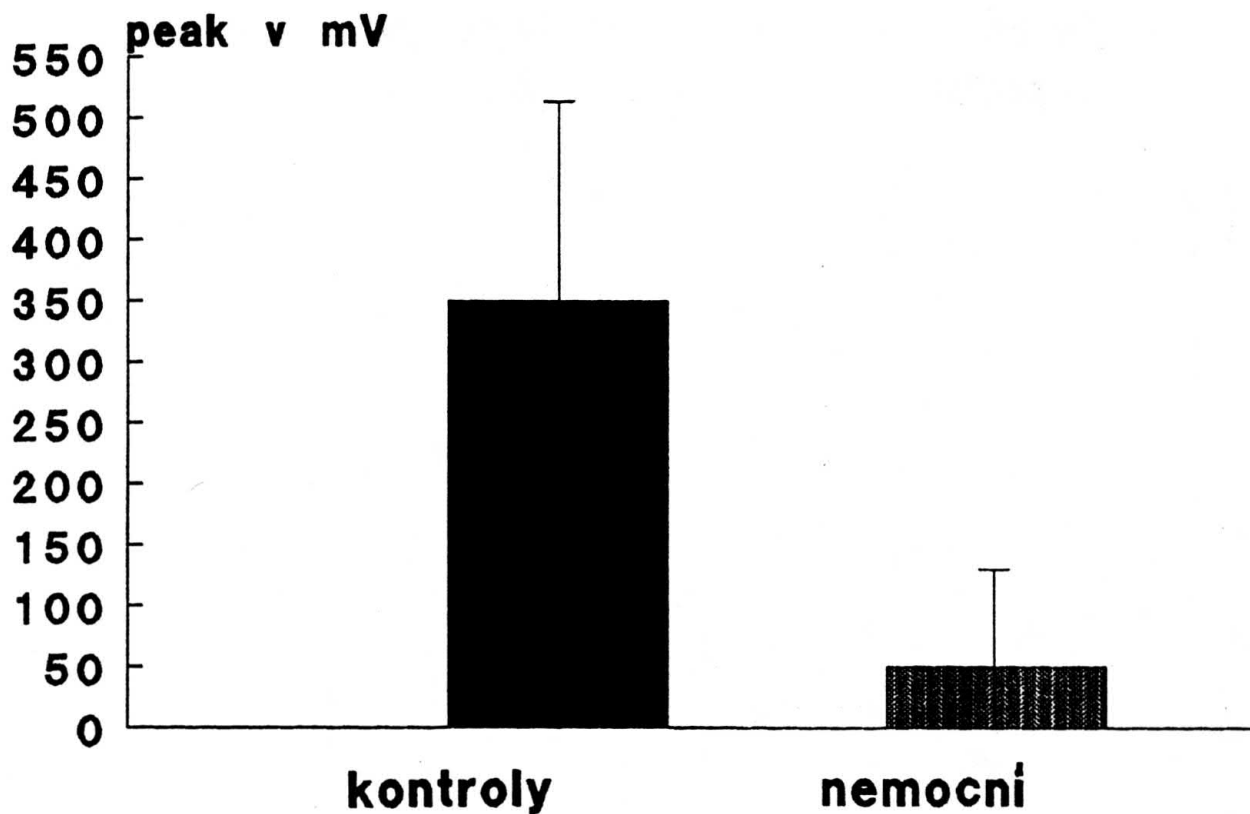
PRETERMINÁLNÍ VZESTUP alfa 1 – glykoproteinu



Obr. 3. Preterminální vzestup alfa 1-glykoproteinu (+ zemřelí; Z žijící)

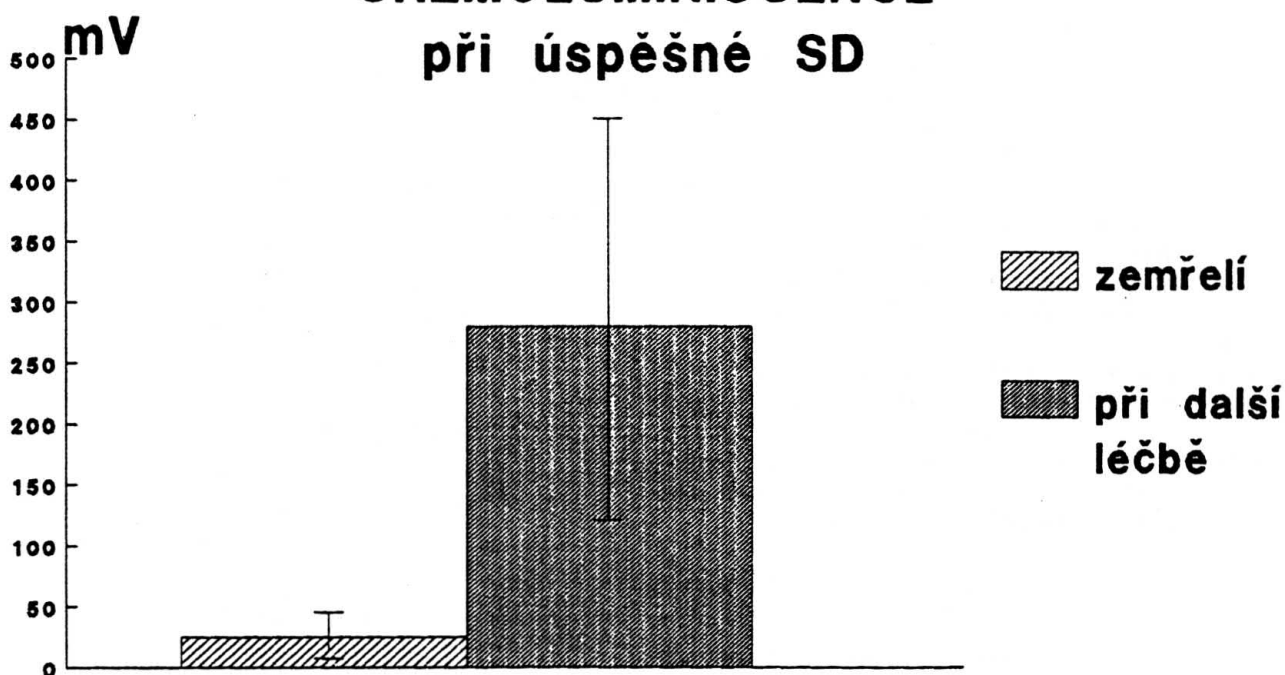
- Po 4 týdnech léčby SD dochází u pacientů s nemocemi krvetvorby při SD ke změnám: významnému poklesu kyselého alfa 1-glykoproteinu a alfa 1-antitrypsinu (obr. 2).
- Pokud jde o alfa 1-glykoprotein, byly zjištěny následující změny:
 1. Při úspěšné SD nastává pokles alfa 1-glykoproteinu.
 2. Při neúspěšné nebo neúplné SD dochází k dalšímu vzestupu.
 3. Preterminálně nastává u všech pozorovaných pacientů vzestup (obr. 3).
- Ke zjištění eventuální korelace mezi klinickým stavem a některými námi zjišťovanými parametry jsme si všimli tělesné teploty. Při tom jsme zjistili následnou pozitivní významnou korelaci mezi kyselým alfa 1-glykoproteinem ($r = 49$, $P < 0,001$) a mezi CRP ($r = 54$, $p < 0,001$). Významná korelace byla zjištěna při vyšetření vztahu tělesné teploty a hladiny fibronectinu ($r = 0,27$, $p < 0,01$).
- Na obr. 4 je vidět, že u pacientů se systémovými hematologickými chorobami existuje významně snížená chemoluminiscence ve srovnání se zdravými kontrolními lidmi. Během léčby dochází ke změnám v chemoluminiscenci (obr. 5), které úzce souvisejí s „úspěšnou“ nebo neúspěšnou selektivní dekontaminací: při vzestupu teploty, jenž provází vznik infekce (a tedy jde o selhání prevence infekce pomocí SD), klesá fagocytární aktivita. S poklesem teplot (a potlačením infekce) se zase fagocytární aktivita zvyšuje. Obr. 5 ukazuje průběh léčby jednoho z pacientů, kde byla SD úspěšná.
- Změny v chemoluminiscenci mohou ovšem být ovlivněny jak základní nemocí, tak antitumorózní léčbou. Touto problematikou jsme se zabývali a první výsledky jsme uvedli jinde (7). Do určité míry by bylo možno podle chemoluminiscence, s přihlédnutím, zda tomu další kontrolní vyšetření odpovídají, usuzovat na individuální prognózu (obr. 6).

CHEMOLUMINISCENCE U NEMOCNÝCH A KONTROL



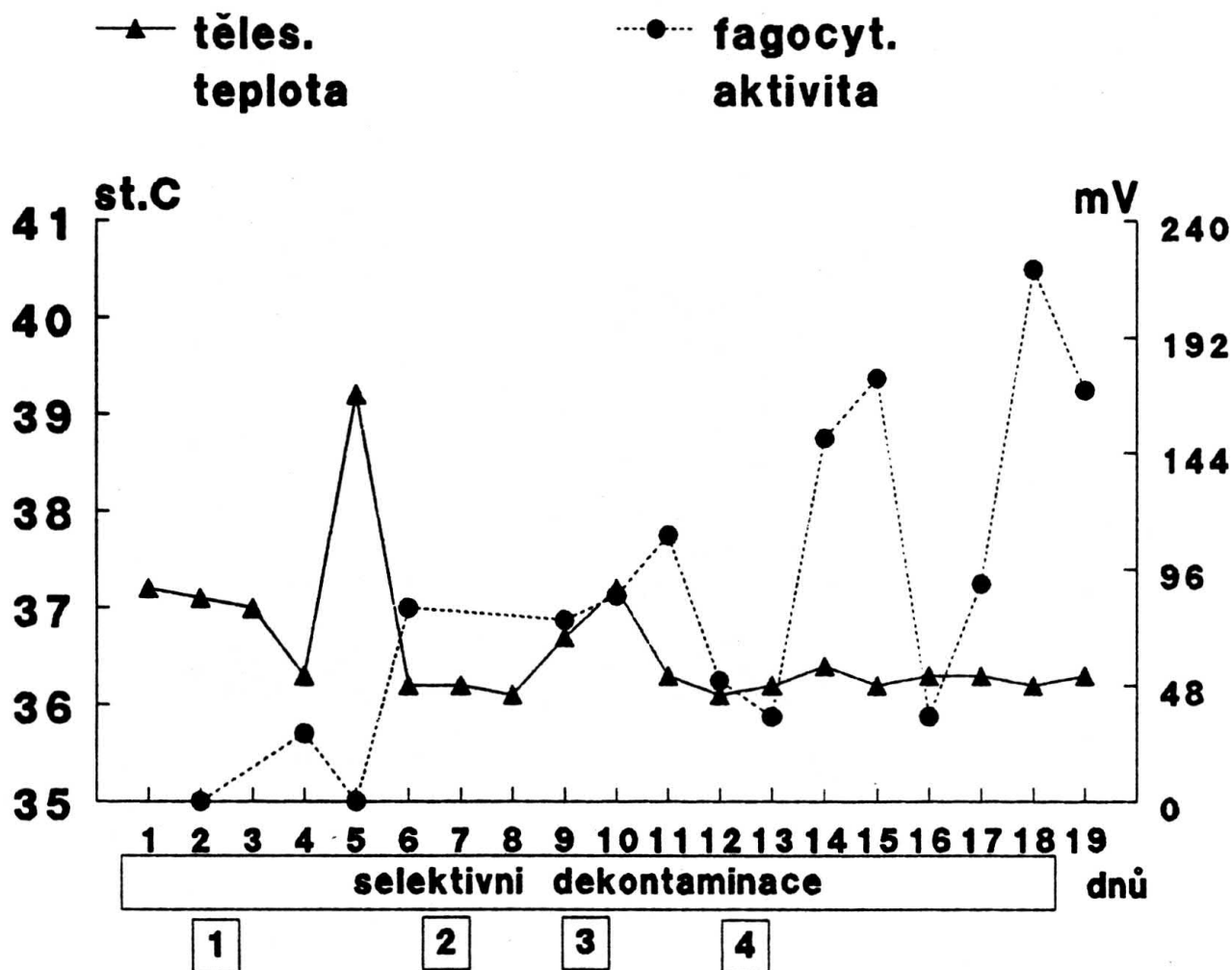
Obr. 4. Chemoluminiscence u kontrol a leukemiků

CHEMOLUMINISCENCE při úspěšné SD



Obr. 6. Chemoluminiscence při úspěšné selektivní dekontaminaci

Chemoluminiscence při úspěšné SD (Z)



Obr. 5. Chemoluminiscence při úspěšné selektivní dekontaminaci (Z)

Závěry

Možnost určit efektivitu léčby je v klinice velmi důležitá. Z tohoto hlediska zasluhují pozornost zvláště změny hladiny kyselého alfa 1-glykoproteinu; mohou být vodítkem jak při určení úspěchu léčby, tak při hodnocení prognózy.

Funkční stav fagocytujících buněk je důležitý pro obranyschopnost proti mikroorganismům. Měření chemoluminiscence periferních fagocytujících granulocytů umožňuje posoudit jejich funkční schopnost a tím přirozenou celulární imunitu a jsou v určitých případech i vhodná k posouzení prognózy.

Souhrn

Byly vyšetřovány změny v hladinách proteinů časně fáze a chemoluminiscence periferních granulocytů u pacientů s hematologickými chorobami při se-

lektivní dekontaminaci. Cílem bylo vyhledat eventuální markery vhodné ke sledování úspěchu léčby, případně k posouzení prognózy. Podle provedených vyšetření lze tuto možnost přičíst pouze kyselému alfa 1-glykoproteinu. K přesnějšímu posouzení změn chemoluminiscence jsou nutná další sledování.

Literatura

1. ALLEN, R. C. et al.: Marker proteins in inflammation. Berlin-New York, W. de Gruyter 1984
2. BLÁHA, M. et al.: Zur Prävention von infektiösen Komplikationen bei Patienten mit gestörter Infektabwehr mit der Methode der selektiven Dekontamination. Z. Militärmed., 28, 1987, č. 2, s. 50-52.
3. GÜNTHER, I.: Ergebnisse mit der selektiven Dekontamination des Verdauungstraktes. Ve: International Workshop on Selective Decontamination. Rostock, Wilhelm Pieck Universität 1985, Diss. B.
4. GÜNTHER, I. - WAAIJ, D. van der: Hospitalinfektion. Die patienteneigene Mikroflora als Quelle oder Schutzbarriere. Z. Klin. Med., 41, 1986, s. 733-738.

5. KOCH, H. et al.: Changes of plasma fibronectin concentrations and phagocytic activity in immunosuppressed patients during selective decontamination. Tokai J. Exp. Clin. Med., 11, 1986, s. 81–87.
6. WAALJ, D. van der: Colonisationsresistance of the digestive tract in conventional and antibiotic treated patients. J. Hyg., 69, 1971, s. 405–411.
7. WULF, B. et al.: Investigations on the influence of drugs on Zymosan-induced and Luminol-enhanced chemoluminescence of peripheral leucocytes. Tokai J. Exp. Clin. Med., 14, 1989. V tisku.
8. WULF, E.: Die qualitative Bestimmung von Plasmaproteinen mittels Lasernephelometrie unter Verwendung handelsüblicher Antiseren. Z. Med. Lab. Diagn., 24, 1983, s. 161–163.

Klíčová slova: Imunosuprese; Selektivní dekontaminace; Imunologie; Sledování úspěšnosti léčby.