

ПРОГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ НА МОНОЦИТНАТА ЕКСПРЕСИЯ НА HLA-DR ПРИ УСЛОЖНЕНИ ИНТРААБДОМИНАЛНИ ИНФЕКЦИИ

Евгени Димитров¹, Красимира Халачева², Емил Енчев¹, Георги Минков¹, Ален Петров¹, Стоян Николов¹, Йовчо Йовчев¹

¹*Клиника по хирургични болести, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович”
Стара Загора, България*

²*Катедра по молекулярна биология, имунология и медицинска генетика, Медицински факултет, Тракийски университет Стара Загора, България*

Кореспонденция: Д-р Евгени Николаев Димитров, Клиника по хирургични болести, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович” Стара Загора, ул. Генерал Столетов 2, България, e-mail: evgeni_d1984@yahoo.com, тел: 0887609943

РЕЗЮМЕ

Въведение: Ранната прогностична оценка може да коригира своевременно поведението при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции (уИАИ) и да повлияе върху неблагоприятния изход. Моноцитната експресия на HLA-DR (mHLA-DR) от години е изучавана като биомаркер при сепсис и други инфекции.

Материал и методи: Използвахме базата данни „PubMed” за да потърсим наличната литература, засягаща прогностичните възможности на mHLA-DR при пациенти с уИАИ и/или сепсис. Критериите ни за търсене бяха следните : „HLA-DR”, „усложнени интраабдоминални инфекции”, „сепсис”, „смъртност” и „прогноза”.

Резултати: Открихме седем проучвания с общо 395 пациенти, които отговорят на поставените от нас критерии. Информацията, която намерихме относно прогностичната роля на mHLA-DR беше почти еднородна.

Заключение: Този обзор показва значителна асоциация между ниската mHLA-DR експресия и смъртността. Това ни доведе до заключението, че mHLA-DR може да бъде обещаващ прогностичен маркер при пациенти с уИАИ.

Ключови думи: HLA-DR, усложнени интраабдоминални инфекции, сепсис, прогноза

ВЪВЕДЕНИЕ

Интраабдоминалните инфекции (ИАИ) представляват широк спектър от патологични състояния, които варират от неусложнен апендицит до фекулентен перитонит. Те включват възпалението на един или повече коремни органи като тежестта на заболяването зависи често от разпространението на възпалението. ИАИ включват също така интраперитонеални, ретроперитонеални и паренхимни абсцеси (1).

Според разпространението си, ИАИ се разделят на неусложнени и усложнени. Усложнените интраабдоминални инфекции (уИАИ) се разпространяват извън увредения орган към перитонеалната кухина и предизвикват перитонеално възпаление, водещо до локален или дифузен перитонит (2) и много често се придружават от септично състояние.

Сепсисът представлява животозастрашаваща органна дисфункция, дължаща се на дисрегулиран отговор на гостоприемника към инфекцията (3) като органната дисфункция се определя с покачване на 2 или повече точки от скоровата система SOFA.

Ръководени от факта, че наличието на имунодепресия при сепсис е показател за неблагоприятен изход (4), ние решихме да проучим най-добрия биомаркер за мониторинг на имунни нарушения според Monneret et Venet (5) – моноцитния HLA-DR (mHLA-DR).

HLA-DR принадлежи към МНС клас II молекули, отговорни за антигенното представяне на Т клетките, като експресията им върху моноцитите е значителна. Моноцити с намалена или липсваща експресия на HLA-DR имат силно намалена антиген-представяща функция и значително понижена способност да произвеждат възпалителни медиатори в отговор на стимули, от което може да се заключи, че понижената моноцитна експресия на HLA-DR се асоциира с повишен риск от инфекции и други усложнения (6). Нивата на HLA-DR експресия са отличен маркер за моноцитна функционалност и анергия като mHLA-DR е от най-често използваните маркери за оценка на различни състояния (сепсис, травма, панкреатит, изгаряне), предоставяйки ценна информация по отношение предикция на смъртността и риска от развитие на вторични инфекции (5,7). Понижената моноцитна експресия на HLA-DR под 30% се свързва с повишена смъртност (8,9).

Целта на този обзор беше да проучим потенциалната прогностична роля на mHLA-DR при пациенти с уИАИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използвахме базата данни „Pubmed” за да потърсим статии, публикувани преди юли 2018 година и засягащи прогностичната способност на mHLA-DR при пациенти с уИАИ и/или сепсис. Ключовите ни думи за търсене бяха следните : „HLA-DR”, „усложнени интраабдоминални инфекции”, „сепсис”, „смъртност” и „прогноза”, както и комбинации между тях. Статиите, които включихме в обзора трябваше да отговарят на следните условия: 1. Обсервационни проспективни проучвания 2. Проучвания, отнасящи се до прогностичната роля на mHLA-DR 3. Проучвания с повече от 20 изследвани пациенти 4. Проучвания, проведени в интензивно отделение (ИО) или спешно отделение (СО), особено включващи хирургични пациенти.

РЕЗУЛТАТИ & ОБСЪЖДАНЕ

Общо 7 проучвания с 395 пациенти отговориха на нашите условия. Информацията, която намерихме беше почти хомогенна (*Таблица 1*).

Таблица 1. Проучвания, разглеждащи прогностичната роля на mHLA-DR

Година	Автори	Дизайн	Отделение	Пациенти	Критерии за избор	Предиктор на смъртността	Фатален изход
2000	Hirsh и кол .	проспективно	ИО	23	Сепсис	Да	↓mHLA-DR експресия
2003	Perry и кол .	проспективно	ИО	70	Сепсис	Не	-
2004	Lekkou и кол .	проспективно	Междинен тип ИО	30	Сепсис	Да	↓mHLA-DR експресия
2006	Monneret и кол .	проспективно	ИО	93	Септичен шок	Да	↓mHLA-DR експресия
2009	Fu Qu и кол .	проспективно	Хирургично ИО	46	Тежки ИАИ	Да	↓mHLA-DR експресия
2013	Tian Y и кол .	проспективно	Хирургично ИО	50	Сепсис	Да	↓mHLA-DR експресия
2016	Drewry и кол .	проспективно	Хирургично /Вътрешно ИО	83	Сепсис	Да	↓mHLA-DR експресия

През 2000 г. Hirsh и кол.(10) изследват 23 пациенти със сепсис и група от 10 здрави контроли. При септичната група намират понижен процент HLA-DR+ моноцити ($32.4\% \pm 4.9\%$, $p < 0.0001$). Най-нисък е процентът при починалите пациенти - $21.3\% \pm 4.7\%$ в сравнение с преживелите - $42.5\% \pm 7.2\%$, $p = 0.026$. Lekkou и кол. (11) провеждат през 2003 г. проспективно проучване за оценка на въздействието на про- и анти-инфламаторните маркери и моноцитната експресия на HLA-DR върху крайния изход при септични пациенти. От 30 включени пациенти 17 умират по време на болничния си престой. Всички изследвани пациенти са показват значително по-ниска експресия на HLA-DR и по-високи нива на про- и анти-инфламаторни цитокини от здравите контроли. Експресията на HLA-DR е била значително по-ниска при починалите. Като независим рисков фактор за фатален изход са установени нивата на IL-10 на Ден 3 и Ден 10, а mHLA-DR при приема се оказва добър предиктор за смъртността (преживели $43.1\% \pm 25.4\%$ срещу $23.4\% \pm 20.7\%$ при починали; $p < 0.05$). Трябва да се отбележи, че всички пациенти с mHLA-DR $> 40\%$ са преживели, докато починалите са имали експресия $< 40\%$. Monneret и кол.(12) оценяват моноцитната експресия на HLA-DR при 93 пациенти в интензивно отделение със септичен шок през 2006 г. Значително изразено е различието в нивата на mHLA-DR между преживели и починали на 3-4 Ден, когато при преживелите нивата се покачват (преживели - 43% срещу починали - 18% , $p < 0.001$). Мултивариантният регресионен анализ показва, че ниските стойности на mHLA-DR ($< 30\%$) на 3-4 Ден остават независимо асоциирани със смъртността. Monneret и кол. заключват, че mHLA-DR е независим предиктор на смъртността при пациенти със септичен шок. Fu и кол. (13) изследват нивата на ендотоксин (ET), HLA-DR и CD4 (+)CD25(+)Tregs при 46 пациенти с тежки интраабдоминални инфекции. Пациентите са разделени в четири групи според APACHE II скор на Ден 1: лека (скор 8-10, 13 пациенти), средно тежка (11-15, 17), тежка (16-20, 10) и изключително тежка (≥ 21 , 6). mHLA-DR в леката и средната групи показват тенденция на повишаване, но при критично болните пациенти експресията на HLA-DR е потисната ($p < 0.05$). HLA-DR експресията на Ден 1 в тежката и изключително тежката групи е съответно $33.45\% \pm 3.52\%$ и $27.84\% \pm 3.81\%$, като смъртността в тези две групи е значително по-висока от тази в другите 2 групи (всички $p < 0.05$). Tian и кол. (14) изследват през 2013 г. нивата на sTRAIL и mHLA-DR при 50 септични пациенти, приети в хирургично интензивно отделение. Пациентите са проследени за 28-дневен период. При септичните пациенти експресията на HLA-DR е била значително намалена в сравнение със здравите контроли ($40.6\% \pm 20.7\%$ срещу $90.7\% \pm 7.4\%$, $p < 0.01$), а при преживелите е била значително по-висока от починалите (48.6 ± 22.0 срещу 31.3 ± 14.7 , $p < 0.01$). Drewry и кол. (15) сравняват експресията на HLA-DR и LPS-индуцираната продукция на TNF- α като предиктори на смъртността и на развитието на вторични инфекции при 83 септични пациенти, приети в интензивно отделение. Двадесет и пет пациенти (30.1%) умират в рамките на 28 дни от диагностирането на сепсиса. Експресията на HLA-DR е била значително по-ниска при починалите в сравнение с преживелите на Ден 3-4 ($p = 0.04$) и на Ден 6-8 ($p = 0.002$). Експресията на HLA-DR се понижава от Ден 1- 2 до Ден 3-4 при пациенти, които развиват вторични инфекции, а се повишава при тези без вторични инфекции ($p = 0.054$). Авторите стигат до заключението, че mHLA-DR може да бъде по-точен предиктор на смъртността и развитието на вторични инфекции, от LPS-индуцираната продукция на TNF- α при нехирургични и хирургични критично болни пациенти.

Единственото проучване с данни за липса на прогностична способност на mHLA-DR, което открихме, беше проучването на Regu и кол. (16). Авторите определят APACHE II скоровете и моноцитната експресия на HLA-DR при 70 пациенти със сепсис, приети в интензивно отделение. Ниската моноцитна експресия на HLA-DR не показва асоциация

нито с високите APACHE II скорове, нито със смъртността. Perry и кол. не откриват по-висока смъртност при пациентите с ниска експресия на HLA-DR и заключват, че в групата на изследваните септични пациенти mHLA-DR не е полезен прогностичен маркер за крайния изход.

Шест от седемте проучвания показват, че mHLA-DR е добър предиктор на смъртността, като неблагоприятният изход се свързва с по-ниска експресия. Само едно проучване съобщава, че mHLA-DR не е полезен прогностичен биомаркер. Нито едно от проучванията не установява, че неблагоприятният изход корелира с по-висока експресия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До този момент все още не е намерен идеалният прогностичен биомаркер при усложнени интраабдоминални инфекции. Този обзор демонстрира добра прогностична способност на mHLA-DR, като ниската експресия показва значителна асоциация с неблагоприятният изход. Затова смятаме, че mHLA-DR може да бъде обещаващ маркер за ранна прогностична оценка при пациенти с уИАИ. Разбира се, за да се приложи този биомаркер в клиничната практика, трябва да бъдат извършени по-мощни проучвания само и единствено с хирургични пациенти,.

РЕФЕРЕНЦИИ

1. Menichetti F, Sganga G: Definition and classification of intra-abdominal infections. *J Chemother* 2009 Jul;21 Suppl 1:3-4.;
2. Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery : WJES*. 2011;6:7.;
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. ;
4. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frölich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*. 1998 Mar 28;351(9107):950-3.;
5. Guillaume Monneret and Fabienne Venet: Monocyte HLA-DR in sepsis: shall we stop following the flow? *Critical Care* 2014 18:102.;
6. Döcke WD, Höflich C, Davis KA, Röttgers K, Meisel C et al. Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study. *Clin Chem*. 2005 Dec;51(12):2341-7.;
7. Venet F, Lukaszewicz AC, Payen D, Hotchkiss R, Monneret G: Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr Opin Immunol* 2013, 25:477–483.
8. Cheadle WG (1993) The human leukocyte antigens and their relationship to infection. *Am J Surg* 165:75S–81S 7.;
9. Volk HD, Thieme M, Heym S, Docke WD, Ruppe U, Tausch W, Manger D, Zuckermann S, Golosubow A, Nieter B (1991) Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease-predictive value and new therapeutic strategies. *Behring Inst Mitt* 88:208–215;
10. Hirsh M, Mahamid E, Bashenko Y, Hirsh I, Krausz MM. Overexpression of the high-affinity Fcγ receptor (CD64) is associated with leukocyte dysfunction in sepsis. *Shock*. 2001 Aug;16(2):102-8.;

11. A.Lekkou, M. Karakantza, A. Mouzaki, F. Kalfarentzos and C. A. Gogos Cytokine Production and Monocyte HLA-DR Expression as Predictors of Outcome for Patients with Community-Acquired Severe Infections *CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORY IMMUNOLOGY*, Jan. 2004, p. 161–167 1071-412X/04/\$08.000;
12. Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohé J, Venet F, Debard AL, Thizy H, Bienvenu J, Gueyffier F, Vanhems P.: Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006 Aug;32(8):1175-83;
13. Fu Q, Cui NQ, Yu WL The relationship between immune imbalance and intestinal barrier dysfunction in patients with severe intra-abdominal infections *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2009 Jul;21(7):429-33.;
14. Ye Tian., Tianzhu Tao., Jiali Zhu., Yun Zou, Jiafeng Wang, Jinbao Li, Lulong Bo, Xiaoming Deng Soluble Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inducing Ligand Level as a Predictor of Severity of Sepsis and the Risk of Mortality in Septic Patients *PLoS One.* 2013 Dec 12;8(12):e82204. ;
15. Anne M. Drewry, Enyo A. Ablordeppey, Ellen T. Murray, Evan R. Beiter, Andrew H. Walton, Mark W. Hall, Richard S. Hotchkiss Comparison of monocyte human leukocyte antigen-DR expression and stimulated tumor necrosis factor alpha production as outcome predictors in severe sepsis: a prospective observational study *Critical Care* (2016) 20:334.;
16. S E. Perry, S M. Mostafa, R Wenstone, A Shenkin, P J. McLaughlin: Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Med* (2003) 29:1245–1252.;