

Systemic inflammation in acutely ill patients, with special reference to development of organ failure

Annika Takala

Helsingin yliopisto 2.12.2000, vastaväittäjänä professori Matti Salo

Elimistön tulehdusvaste liittyy äkillisiin (akuuteihin) sairauksiin kuten bakteeri-infektioihin, haimatulehdukseen tai tapaturmisiin vammoihin. Tulehdusvaste on elimistön puolustusmekanismi, joka rajoittaa vaurion pieneksi ja lyhytkestoiseksi sekä aloittaa kudoksen korjaamisen. Tulehdusvasteesta huolehtivat immuunijärjestelmän solut (esim. neutrofiili-, monosyytti- ja lymfocyttivalkosolut). Joskus tulehdusalueen paikallinen säätely voi pettää ja verenkiertoon vapautua suuria määriä immuunijärjestelmän solujen tuottamia tulehduksen välittäjäaineita (esim. sytokiinejä). Sytokiiniin kokeellinen antaminen eläimille johtaa verenkierron lamaantumiseen (sokkiin) ja elinvaurioiden muodostumiseen. Vaikea bakteeri-infektio voidaan hoitaa antibioottilääkityksellä, mutta infektion aiheuttamaa tulehdusvastetta ei voida turvallisesti muuttaa millään lääkityksellä. Toisaalta yksityiskohtaiset ihmiselimistön elinvauriomekanismit ovat epäselvät, eikä ole käytössä mitään testiä, jolla voitaisiin ennakoida sairauden alkuvaiheessa, johtaako potilaan tauti elinvaurion muodostumiseen. Elinvaurion kehittyminen sairauden komplikaationa pidentää tehohoitoaika. Huolimatta elinten toimintaa tukevista hoidoista, kuten keinomunuaishoidosta tai hengityskonehoidosta, kuolleisuus on suuri ja nousee suhteessa pettävien elinten lukumäärään ja elinvaurion keston.

Aineisto ja menetelmät

Väitöskirjassa tutkittiin yleistynyttä tulehdusvastetta mittaamalla veren sytokiinipitoisuuksia ELISA- tai Immulite[®]-menetelmällä [interleukiini (IL)-1b, IL-6, IL-8, tuumori nekroosi tekijä (TNFα)], liukoisen IL-2 reseptorin pitoisuutta

Immulite[®]-menetelmällä, tarttumisreseptoreiden tasoja virtausytometrisesesti tai ELISA-menetelmällä (CD11b:n määrää neutrofiilien ja monosyyttien pinnalla, verisuonen sisäkalvosta peräisin olevan E-selektiinin liukoista pitoisuutta) sekä immunoturbidimetrisesti C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja immunoluminometrisesti prokalsitoniinin (PCT) pitoisuuksia 224 akuutisti sairastuneella potilaalla. Kontrollinäytteitä kerättiin 305 kappaletta 177 terveestä henkilöstä. Tavoitteena oli selvittää näillä merkkiaineilla todettavan yleistyneen tulehdusvasteen esiintymistä sekä infektiooperäisissä että muissa akuuteissa sairauksissa. Tulehduksen merkkiaineiden tasojen muutoksia ajan suhteen tutkittiin potilailla, joille oli tehty sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, sekä veremyrkytyspotilailla (sepsispotilailla) ja tehohoitopotilailla. Lisäksi selvitettiin sepsispotilailla ja tehohoitopotilailla, mitkä merkkiaineista ennakoivat elinvaurioiden kehittymistä. Sairauden vakavuuden arviointiin käytettiin systemic inflammatory response syndrome (SIRS) -luokittelua sekä APACHE II-, SOFA- ja MODS-pisteytyksiä.

Tulokset

Yleistynyt tulehdusvaste liittyi lukuisiin akuuteihin sairauksiin, ja CD11b:n, IL-6:n, CRP:n, IL-1b:n ja TNFα:n tasot nousivat suhteessa sairauden kliiniseen vaikeuteen. Toisaalta potilaalla saattoi olla kliinisiä tulehdusvasteen oireita ilman mitattavia poikkeavuuksia tulehdusmerkkiaineissa. Myyräkuumetta sairastavilla potilailla tulehdusvasteen mitattu voimakkuus oli suhteessa tulovaiheen matalaan verenpaineeseen ja verihuitalettien alentuneeseen määrään veressä, mutta ei munuaisvauriota kuvaavaan veren kreatiniinipi-

toisuuteen. Toistomittauksissa todettiin, että se-
pelvaltimoiden ohitusleikkauspotilailla CD11b
taso oli koholla välittömästi leikkauksen jälkeen,
ja laski ennen leikkausta mitatulle tasolle neutro-
fiileissä 48 tunnin kuluessa ja monosyyteissä 72
tunnin kuluessa. Sepsispotilailla CD11b:n mää-
rä solupinnalla, IL-6:n, IL-8:n sekä liukoisen E-
selektiinin pitoisuudet olivat korkeimmat sairau-
den alkuvaiheessa ja laskivat viikon seurannan ai-
kana riippumatta sairauden kliinisestä kulusta.
Samoin IL-8:n pitoisuus laski viiden vuorokau-
den seurannassa tehohoitopotilailla riippumatta
kehittyikö heille keuhkovaurio vai ei. Liukoisen
IL-2 reseptorin pitoisuus säilyi seurannoissa sillä
tasolla kuin sairaalaan tai teho-osastolle tullessa.
IL-6 -pitoisuus tehohoitopotilailla, joille kehit-
tyi keuhkovaurio, ja CRP-pitoisuus sepsispoti-
lailla, joille kehittyi mikä tahansa elinvaurio, py-
syivät korkeina koko seuranta-ajan, mutta laski-
vat jyrkästi niillä potilailla, jotka paranivat ilman
komplikaatioita. Sepsis- ja haimatulehduspotilail-
la voitiin todeta korkea CD11b-taso, sekä kor-
kea IL-6:n, IL-8:n ja liukoisen IL-2-reseptorin
pitoisuus ennen elinvaurion kehittymistä, ja näis-
sä taudeissa tulehdusvaste laadultaan ja voimak-
kuudeltaan oli samankaltainen. Verenvuodon
vuoksi massiivisen verensiirron saaneet potilaat
kehittivät myös voimakkaan tulehdusvasteen, joka
ei kuitenkaan ennakoanut keuhkovaurion kehit-
tymistä. Sepsispotilailla korkeat tulehdusmerkki-
ainepitoisuudet liittyivät elinvaurion kehittymi-
seen vain esiintyessään yhdessä sokin kanssa.

Yhteenveto ja johtopäätökset

Yleistynyt tulehdusvaste on voimakkain taudin
alkuvaiheessa ja häviää vuorokausien sisällä. Tu-
lehdusmerkkiaineista CRP ja IL-6 ovat hyödylli-
siä toistomittauksia ensimmäisen sairastamisvi-
ikon aikana etsittäessä potilaita, joilla on riski ke-

hittää elinvaurio. Kun tulehdusvasteen vakavuutta
arvioidaan pitäisi huomioida sairauden kliininen
kuva, erityisesti sokki, ja määrittää useita sekä liu-
koisia että solusitoisia merkkiaineita, kuten IL-6,
CRP, CD11b. Koska verenvuotoon ja massiivi-
seen verensiirtoon liittyvä keuhkovaurio ei ole
suhteessa tulehdusvasteen voimakkuuteen, voi
elinvaurion ja tulehdusvasteen yhteys olla jossain
määrin riippuvainen laukaisevasta tekijästä. Tämä
tulisi ottaa huomioon kehiteltäessä tulehdusvas-
tetta muokkaavia lääkityksiä ja niiden testausta
ihmisillä.

Osatyöt

- I Takala AI, Jousela IT, Takkunen OS, Jansson S-ER, Kyösola KT, Olkkola KT, Leirisalo-Repo M, Repo H. Time course of b2-integrin CD11b/CD18 (Mac-1, aMb2) upregulation on neutrophils and monocytes after coronary artery bypass grafting. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1996;30:141-148.
- II Takala A, Jousela I, Olkkola KT, Jansson S-E, Leirisalo M, Takkunen O, Repo H. Systemic inflammatory response syndrome without inflammation in acutely ill patients admitted to hospital in a medical emergency. *Cli Sci* 1999;96:287-295.
- III Takala A, Jousela I, Jansson S-E, Olkkola KT, Takkunen O, Orpana A, Karonen S-L, Repo H. Markers of systemic inflammation predicting organ failure in community-acquired septic shock. *Cli Sci* 1999;97:529-538.
- IV Takala A, Lähdevirta J, Jansson S-E, Vapalahti O, Orpana A, Karonen S-L, Repo H. Systemic inflammation in hemorrhagic fever with renal syndrome correlates with hypotension and thrombocytopenia but not with renal injury. *J Infect Dis* 2000;181:1964-1970.
- V Takala A, Jousela I, Takkunen O, Kautiainen H, Jansson S-E, Orpana A, Karonen S-L, Repo H. A prospective study of inflammation markers in patients at risk of indirect acute lung injury. Submitted.

Annika Takala, LT, anesthesiologian erikoislääkäri
Helsingin yliopistollinen keskussairaala
Anesthesiologian klinikka
PL 340, 00029 HUS
annika.takala@helsinki.fi