

STRESZCZENIE

Celem pierwszej pracy było określenie profilu syntetyzowanych *ex vivo* cytokin u pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu udaru mózgu (ang. stroke-associated pneumonia, SAP) oraz ocena przydatności klinicznej pojedynczych cytokin i ich kombinacji jako biomarkerów SAP. Do badania włączono 279 pacjentów z udarem niedokrwienny mózgu (mediana wieku: 69 lat; 41.6% kobiet). Próbkę krwi pobrane w 3 dobie od momentu udaru mózgu stymulowano *ex vivo* za pomocą lipopolisacharydu (LPS), a następnie mierzono stężenie uwalnianych do nadsącza cytokin (TNF α , IP-10, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70). Ponadto, oznaczono w osoczu stężenie interleukiny-6 (IL-6) jako markera systemowej reakcji zapalnej. W ciągu pierwszych 5 dni od momentu udaru, SAP wystąpiło u 7.2% pacjentów. Pacjenci z SAP byli starsi, częściej chorowali na migotanie przedsionków i chorobę niedokrwienną serca oraz mieli większy deficyt neurologiczny przy przyjęciu. U pacjentów z SAP stwierdzono zmniejszone wydzielanie TNF α , IL-1 β , IL-12 i IP-10 w odpowiedzi na stymulację krwi za pomocą LPS oraz podwyższone stężenie IL-6 w osoczu w porównaniu do pacjentów bez SAP. Wskaźnik uwzględniający stężenie produkowanych *ex vivo* IL-12 i IP-10 oraz osoczowej IL-6 wykazywał bardzo dobre własności dyskryminacyjne w odniesieniu do SAP (pole pod krzywą [area under curve, AUC]: 0.90; czułość: 0.89, swoistość: 0.88). Zdolność dyskryminacyjna tego wskaźnika była lepsza niż pojedynczych cytokin. Wyniki badania sugerują potencjalną przydatność syntetyzowanych *ex vivo* cytokin jako biomarkera SAP.

Celem drugiej pracy było określenie przydatności klinicznej białka wiążącego lipopolisacharyd (lipopolysaccharide binding protein, LBP) i rozpuszczalnego CD14 (sCD14) jako markerów ryzyka SAP. Do badania włączono 331 pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu (mediana wieku: 71 lat; 47.4% kobiet). Próbkę krwi do badania pobrano w ciągu pierwszych 24 godzin od momentu wystąpienia objawów udaru. SAP zdiagnozowano u 13% pacjentów. Stężenia LBP (mediana: 19.4 vs 15.3 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$) i sCD14 (mediana: 1.5 vs 1.4 $\mu\text{g/ml}$, $P = 0.04$) w osoczu było wyższe u pacjentów z SAP w porównaniu do pacjentów bez SAP. W analizie jednoczynnikowej regresji logistycznej, wyższe stężenie LBP (OR: 1.09, 95%CI: 1.05 – 1.13, $P < 0.01$) i sCD14 (OR: 2.76, 95%CI: 1.31 – 5.82, $P < 0.01$) związane było z podwyższonym ryzykiem SAP. W analizie wieloczynnikowej uwzględniającej wiek, stopień deficytu neurologicznego oraz migotanie przedsionków, wyższe stężenie LBP (OR: 1.09, 95%CI: 1.05–1.13, $P < 0.01$), ale nie sCD14 (OR: 2.16, 0.94–4.97, $P = 0.07$), było czynnikiem

predykcyjnym SAP. AUC dla modelu klinicznego utworzonego z takich zmiennych, jak wiek, ilość punktów w skali NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) oraz migotanie przedsionków wynosiło 0.80. Zdolności dyskryminacyjne LBP (AUC: 0.67) i sCD14 (AUC: 0.60) były gorsze niż modelu klinicznego. Ponadto, dodanie LBP (AUC: 0.84, P=0.11) lub sCD14 (AUC: 0.81, P=0.15) do modelu klinicznego nie poprawiało jego zdolności predykcyjnych. Wyniki badania sugerują, że ani LBP, ani sCD14 nie są przydatne w codziennej praktyce jako biomarkery predykcyjne SAP ze względu na ograniczone zdolności dyskryminacyjne.

Celem trzeciej pracy było ustalenie, czy istnieje związek pomiędzy zażywaniem przed udarem leków antycholinergicznymi a wystąpieniem SAP. Przeanalizowano prospektywnie zebrane dane 675 pacjentów z ostrym udarem mózgu (mediana wieku 71.4; 53.1% kobiet). Do oceny ekspozycji na leki antycholinergiczne w okresie 1 miesiąca poprzedzającego udar mózgu wykorzystano skalę ADS (Anticholinergic Drug Scale). ADS to dobrze ugruntowana skala, która koreluje z aktywnością antycholinergiczną surowicy. SAP zdiagnozowano u 14.7% pacjentów. W analizie jednoczynnikowej, stosowanie leków antycholinergicznymi przed udarem mózgu wiązało się z podwyższonym ryzykiem SAP (OR: 2.56; 95% CI: 1.59–4.11; P<0.01). Związek ten pozostał istotny w analizie wieloczynnikowej skorygowanej o wiek, ciężkość udaru, migotanie przedsionków, przebyty zawał mięśnia sercowego i choroby układu oddechowego (OR: 2.06, 95% CI: 1.01–4.22, P=0.04). Wyniki badania sugerują, że stosowanie leków antycholinergicznymi przed udarem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem SAP.