

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wydział Lekarski

Iek. Olga Brzezińska

**„Czynniki ryzyka występowania infekcji wśród
osób starszych”**

Rozprawa doktorska

Promotor:
dr hab. n. med. prof. Joanna S. Makowska
Klinika Reumatologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Ryciny:

Ryc. 1 struktura BMI w grupie starszej i młodej

Ryc. 2 Deklarowany poziom aktywności fizycznej w grupie badanej i młodej kontroli

Ryc. 3 Liczba deklарowanych chorób przewlekłych w grupie osób starszych

Ryc. 4 Ocena czułości i swoistości poszczególnych punktów odcięcia dla wielochorobowości pozwalających na oddzielenie grupy szczególnie podatnej na infekcje od osób przeciętnie lub niepodatnych.

Ryc. 5 Deklarowana liczba przyjmowanych na stałe leków przepisywanych na receptę w grupie osób starszych, dodatkowo kwas acetylosalicylowy.

Ryc. 6 Deklarowana liczba przyjmowanych na stałe suplementów diety w grupie osób starszych

Ryc. 7 Zależność stężenia hsCRP od wieku oraz porównanie grup OS i OM. W obliczeniach nie brano pod uwagę wartości przekraczających górną granicę normy

Ryc. 8 Zależność stężenia IL-6 we krwi obwodowej osób starszych od wieku.

Ryc. 9 Zależność stężenia rTNF α od wieku oraz porównanie grup OS i OM.

Ryc. 10 Porównanie mediany stężeń białek przeciwdrobnoustrojowych w surowicy osób starszych i młodych

Ryc. 11 Jednostkowe stężenie CMV DNA oraz specyficznych przeciwciał w klasach IgM i IgG z podziałem na grupę OS i OM

Ryc. 12 Częstość występowania poszczególnych układów serologicznych oraz wykrywalnej replikacji cytomegalowirusa w grupie OS i OM

Ryc. 13 Zależność liczby kopii CMV DNA oraz stężenia przeciwciał przeciwko CMV w klasach IgM i IgG w zależności od wieku.

Ryc. 14 Rozkład częstości nawrotów infekcji w obrębie poszczególnych układów oraz sumy nawrotów w grupach OS i OM. Linia przerywaną oznaczono granicę liczby nawracających infekcji powyżej której uznano je za przejaw wzmożonej podatności na infekcje. GDO – górne drogi oddechowe; DDO – dolne drogi oddechowe; UM – układ moczowy

Ryc. 15 Odsetek pacjentów wymagających wdrożenia antybiotykoterapii w przebiegu zakażenia w grupie OS i OM

Ryc. 16 Liczba deklарowanych chorób przewlekłych deklarowana przez osoby starsze należące do grup o przeciętnej i wysokiej podatności na infekcje. PPNI – przeciętna podatność na infekcje; WPIN – Wzmożona podatność na infekcje

Ryc. 17 Krzywa ROC dla oceny modelu regresji logistycznej typującego osoby starsze o wysokiej podatności na infekcje

Ryc. 18 Proszę zeskanować kod QR celem pobrania na telefon aplikacji SIR (Senior Infection Risk).

11. **STRESZCZENIE**

Wprowadzenie:

Wraz z postępowaniem wiedzy medycznej długość życia wydłuża się, czego skutkiem jest stopniowo przyrastający w populacji odsetek osób po 65 roku życia. W starzejącym się społeczeństwie istotnym problemem klinicznym stają się choroby zakaźne, które po 85 r.ż. stanowią pierwszą przyczynę zgonów. Niewiele jest jednak danych dotyczących ogólnej podatności na zakażenia w grupie osób starszych, szczególnie samodzielnie funkcjonujących, obarczonych typowymi dla wieku chorobami przewlekłymi, ale o zaawansowaniu, które nie upośledza codziennej aktywności.

Cel:

Celem pracy było zbadanie podatności na infekcje wśród osób starszych i jej związku z obecnością chorób przewlekłych, stosowaną farmakoterapią, wybranymi parametrami nieswoistej (wrodzonej) odpowiedzi immunologicznej, markerami zapalenia systemowego oraz z obecnością lub przebyłym zakażeniem wirusem CMV.

Metodologia:

Do badania zakwalifikowano 217 samodzielnych, dobrze funkcjonujących osób w wieku od 60 do 84 lat, o typowej dla wieku wielochorobowości. Grupę kontrolną stanowili młodzi wolontariusze w wieku 18-50 lat nieobciążeni chorobami przewlekłymi. Wszyscy uczestnicy badania wypełnili ankietę zawierającą pytania dotyczące danych demograficznych, aktualnego stanu zdrowia oraz przebytych w roku poprzedzającym badanie infekcji, osoby starsze odpowiedziały dodatkowo na pytania dotyczące posiadanych chorób przewlekłych oraz stosowanej farmakoterapii. Dodatkowo od wszystkich uczestników badania pobrano próbki krwi, które posłużyły do oznaczenia stężenia hsCRP metodą immunoturbidymetryczną, markerów zapalenia systemowego: receptora dla TNF- α (TNF RI) i IL-6 oraz aktywności odpowiedzi nieswoistej: katalicydyny LL-37, beta-defensyny 5 (Human β -defensin-5; hBD5), beta-defensyny 4A (Human β -defensin-4A; hBD4A) i stężenia przeciwciał przeciwko cytomegalowirusowi w klasach IgM i IgG metodą immunoenzymatyczną oraz replikacji CMV DNA metodą real-time PCR. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, w wyniku której stworzono model regresji logistycznej pozwalający na wyszczególnienie osób starszych obciążonych wzmożoną podatnością na zakażenia.

Wyniki:

Średni wiek pacjentów w grupie osób starszych wynosił $68,44 \pm 5,5$ lat (197 kobiet/ 20 mężczyzn), w grupie kontrolnej odpowiednio $31,5 \pm 9,19$ lat (62 kobiety/ 35 mężczyzn). Wśród osób starszych deklarowana była istotnie gorsza, subiektywna ocena stanu zdrowia oraz tygodniowa aktywność fizyczna. Średnia liczba zdiagnozowanych chorób przewlekłych przypadająca na osobę starszą to $3,99 \pm 2,68$. Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację stężenia hsCRP, IL-6 oraz receptora dla TNF α z wiekiem. Stężenie katalicydyny LL-37 oraz defensyny 4A w surowicy OS w porównaniu do OM było istotnie wyższe (odpowiednio $351,82 \pm 916,82$ vs $118,86 \pm 105,48$ pg/ml; $p=0,0486$ i $495,63 \pm 618,74$ vs $466,51 \pm 263,49$ pg/ml;

$p=0,0374$), a defensyny 5 niższe ($57,93\pm 18,74$ vs $66,32\pm 14,87$; $p<0,001$). W grupie osób starszych istotnie częściej występowała aktywna replikacja cytomegalowirusa ($44,70$ vs $12,37\%$ $p<0,001$) jak również obecne były specyficzne przeciwciała w klasie IgG ($87,56$ vs $66,67\%$ $p<0,001$).

Nie wykazano istotnej różnicy w średniej częstości zakażeń występujących w ciągu roku między grupami osób starszych i młodych. Wykazano natomiast istotnie częstsze występowanie infekcji kataralnych wśród osób młodych, natomiast u osób starszych zwiększoną częstość zakażeń dróg moczowych oraz bakteryjnych infekcji skóry w porównaniu do grup porównawczych. Na podstawie analizy danych infekcyjnych wyszczególniono grupę osób o wzmożonej podatności na infekcje (WPNI) do której zakwalifikowano 31,34% OS. Charakteryzowały się one niższą tygodniową aktywnością fizyczną, częstszym występowaniem utrudnień w przyjmowaniu pokarmów w stosunku do osób przeciętnie podatnych na zakażenia, częściej chorowały na astmę, przewlekłe zapalenie zatok, chorobę wrzodową, choroby tarczycy, nerek, a w wywiadzie obciążone były przebyłym udarem mózgu oraz chorobami nowotworowymi, dodatkowo częściej przyjmowały na stałe inhibitory pompy protonowej. W grupie WPNI wykazano również istotnie statystycznie częstsze występowanie przeciwciał anty-CMV w klasie IgM ($38,24$ vs $22,28\%$ $p=0,0185$), oraz ich wyższe stężenie ($18,11\pm 26,97$ vs $10,87\pm 13,83$ U/ml; $p=0,0450$) w surowicy. W toku analizy stworzono prosty model regresji logistycznej, który z czułością i swoistością odpowiednio 72,5% i 71,6% w grupie uczącej i 71% i 71,6% w walidacji pozwala na wyszczególnienie w populacji osób starszych dobrze funkcjonujących pacjentów o wzmożonej podatności na infekcje. Dodatkowo dokonano oceny czynników zwiększających ryzyko nawrotowych zakażeń poszczególnych układów i narządów, w tym górnych dróg oddechowych, dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych, skóry oraz generalnej podatności na zakażenia rozumianej jako sześć lub więcej zakażeń w ciągu roku.

Wnioski:

W grupie osób starszych samodzielnie funkcjonujących w codziennym życiu, mimo obciążenia licznymi chorobami przewlekłymi nie występuje zwiększona podatność na zakażenia jako takie, zmienia się natomiast ich charakter, istotnie zwiększa się częstość infekcji układu moczowego oraz bakteryjnych zmian skórnych przy niższej częstości infekcji kataralnych. Wraz z wiekiem dochodzi do istotnych zmian w ekspresji białek przeciwdrobnoustrojowych, cytokin prozapalnych oraz zwiększonej częstości aktywnej replikacji wirusa CMV oraz występowania specyficznych dla niego immunoglobulin w klasie IgG, parametry te jednak nie wiążą się w sposób bezpośredni z podatnością na zakażenia.

Wśród osób starszych możliwym jest wyszczególnienie i scharakteryzowanie osób o szczególnej podatności na infekcje. Wiąże się z nią zwiększona częstość występowania przeciwciał przeciwko wirusowi CMV w klasie IgM, obniżona aktywność fizyczna, przewlekła farmakoterapia przy użyciu inhibitorów pompy protonowej, utrudnienia w spożywaniu posiłków oraz choroba nowotworowa obecna lub w przeszłości.

Zdefiniowanie wzmożonej podatności na infekcje dla populacji osób dobrze funkcjonujących pozwoliło na stworzenie prostego narzędzia matematycznego, którego celem jest ułatwienie lekarzom wyselekcjonowania pacjentów wymagających szczególnie wnikliwej opieki i profilaktyki zakażeń.

SUMMARY

Introduction:

With the progress of medical knowledge, life expectancy has extended, which results in the growing percentage of people over 65 years old in the population. In an aging society, infectious diseases become an important clinical problem because they are the first cause of death in over 85 years old population. However, there is not much data on general susceptibility to infections in the group of elderly, especially well-functioning with chronic diseases typical of age, but of severity that does not impair daily activity.

Objective:

The aim of the work was to examine the susceptibility to infections among the elderly and its relationship with the presence of chronic diseases, pharmacotherapy, selected parameters of innate immune activity, markers of systemic inflammation and the presence or infection with the CMV virus.

Objects and methods:

The study group included 217 well-functioning people aged 60 to 84 with the profile of chronic diseases typical for age. To the control group, 98 young volunteers aged 18-50, not burdened with chronic diseases were recruited. All participants completed a survey containing questions about demographic data, current health and infection diseases occurring in the previous year, the elderly answered also the questions about their chronic diseases and pharmacotherapy. In addition, blood samples were taken from all participants of the study, which were used to determine the hsCRP level using the immunoturbidymetrical method, receptor for TNF- α (TNF RI), IL-6, cathelicidin LL-37, human betadefensin 5 (HBD5), human betadefensin 4a (HBD4A) and antibodies against cytomegalovirus (CMV) in IgM and IgG classes concentration by immunoenzymatic method and CMV DNA replication using the Real-Time PCR. The statistical analysis of data was done. As a result, logistic regression model to specify older people burdened with increased susceptibility to infections was created.

Results:

The average age of patients in the older group was 68.44 ± 5.5 years (197 women/ 20 men), in the control group 31.5 ± 9.19 years (62 women/ 35 men), respectively. Among the elderly, there was a significantly worse, subjective health assessment and weekly physical activity. The average number of diagnosed chronic diseases per person was 3.99 ± 2.68 . A statistically significant positive correlation of hsCRP, IL-6 and receptor for TNF α concentration with age has been demonstrated. The serum concentration of cathelicidine LL-37 and betadefensin 4A in the elderly group compared to the young

control were significantly higher (respectively 351.82 ± 916.82 vs 118.86 ± 105.48 pg/ml; $p=0.0486$ and $495.63 \pm 618,74$ vs 466.51 ± 263.49 pg/ml; $p=0.0374$), and betadefensins 5 lower (57.93 ± 18.74 vs 66.32 ± 14.87 ; $p<0.001$). In the group of the elderly active cytomegalovirus replication was significantly more common (44.70 vs 12.37% $p<0.001$) as well as specific antibodies in the IgG class were presented more frequently (87.56 vs 66.67% $p<0.001$).

There was no significant difference in the average frequency of infections occurring during the year between groups of older and young people. However, there has been a significantly more frequent occurrence of common cold among young people, while in the elderly an increased frequency of urinary tract infections and bacterial skin infections was observed. Based on the analysis of infectious data, the definition of subjects with increased susceptibility to infections (ISTI) was performed. To the ISTI group, 31.34% of elderly subjects was qualified. They were characterized by a lower weekly physical activity, more frequent occurrence of difficulties in food intake as compared to people with average yearly infections, more often suffered from asthma, chronic sinusitis, peptic ulcer, thyroid and kidneys diseases, and with stroke or cancer in the past medical history. In addition, they were more often treated by proton pump inhibitors. The ISTI group also showed a statistically more frequent occurrence of anti-CMV antibodies in the IgM class ($38,24$ vs 22.28% ; $p=0.0185$), and their higher concentration (18.11 ± 26.97 vs 10.87 ± 13.83 U/ml; $p=0.0450$) in serum. In the course of the analysis, a simple logistic regression model was created, which with sensitivity and specificity, respectively, 72.5% and 71.6% in the teaching group and 71% and 71.6% in validation allows to specify in the well-functioning elderly population subjects with ISTI. In addition, the factors that increase the risk of recurrent infections of individual systems and organs were assessed, including the upper and lower respiratory tract, urinary tract, skin and general susceptibility to infections defined as six or more infections per year.

Conclusions:

In the group of independently functioning in everyday life elderly people, despite the burden of numerous chronic diseases, there is no increased frequency of infection, but their nature changes. The frequency of urinary tract infections and bacterial skin lesions increased while common cold frequency decreases. With the age, there are significant changes in the expression of antimicrobial proteins, pro-inflammatory cytokines and an increased frequency of active replication of CMV and the occurrence of specific immunoglobulins in IgG class, but these parameters are not directly related to infection.

Among the elderly, it is possible to specify and characterize subjects with increased susceptibility to infections. It is associated with a more frequent presence of antibodies against the CMV virus in the IgM class in serum, reduced physical activity, chronic proton pump inhibitors therapy, difficulties in food consumption and current or past cancer.

Defining the increased susceptibility to infections for the population of well-functioning elderly people has allowed the creation of a simple mathematical tool, which aims to facilitate physicians to select patients requiring particularly insightful care and prevention of infections.