

Prokalcytonina jako marker diagnostyczny infekcji i stanów zapalnych

Procalcitonin as a diagnostic marker of infections and inflammation

Weronika Kolasińska¹, Agnieszka Jankowska-Kulawy²

¹Laboratorium Analityczne Samodzielnego Publicznego Specjalistycznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Łęborku

²Zakład Medycyny Laboratoryjnej, Katedra Biochemii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

Streszczenie

Infekcje są dość powszechnym powikłaniem, zwłaszcza u pacjentów długotrwale hospitalizowanych. Szczególnie istotna jest szybka (wczesna) diagnostyka różnicowa ciężkich zakażeń bakteryjnych i wirusowych u pacjentów znajdujących się w stanie ciężkim bądź krytycznym. Prokalcytonina jest uznanym, wczesnym markerem sepsy i uogólnionych stanów zapalnych. Wykazano 85% czułość i 91% specyficzność tego badania przy różnicowaniu pacjentów z uogólnionym zespołem odpowiedzi zapalnej nie spowodowanej infekcją oraz sepsą definiowaną jako zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej spowodowanej zakażeniem. Zastosowanie oznaczeń prokalcytoniny w algorytmach klinicznych może przyspieszyć diagnozę stanów infekcyjnych, zmniejszyć nadużywanie antybiotyków i zoptymalizować terapię tymi lekami. Dlatego oznaczanie stężenia prokalcytoniny znajduje coraz szersze zastosowanie w praktyce klinicznej.

Abstract

Infections are quite common, especially in long-term hospitalized patients. Early differential diagnosis of severe bacterial and viral infections in patients in severe or critical condition is particularly important. Procalcitonin is a good and, above all, early marker of sepsis and generalized inflammatory states. 85% sensitivity and 91% specificity of this study were shown in the differentiation patients with systemic inflammatory response syndrome noninfectious and sepsis defined as a systemic inflammatory response syndrome induced by infection. The usage of procalcitonin assays in clinical algorithms may accelerate the diagnosis of infectious conditions, reduce the abuse of antibiotics and optimize therapy with these drugs. Therefore, the determination of procalcitonin concentration is increasingly used in clinical practice.

Słowa kluczowe: infekcja bakteryjna, infekcja wirusowa, prokalcytonina, stan zapalny, zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej

Key words: bacterial infection, viral infection, procalcitonin, inflammation, systemic inflammatory response syndrome

Wstęp

Sepsą, zgodnie z nową definicją Surviving Sepsis Campaign (SSC) opublikowaną w 2016 roku, określa się zagrażającą życiu dysfunkcją narządową spowodowaną zaburzoną regulacją odpowiedzi ustroju na zakażenie drobnoustrojami i jego endotoksynami, a także wytwarzane przez organizm gospodarza mediatory reakcji zapalnej (m.in. cytokiny, chemokiny, eikozanoidy) oraz substancje uszkodzające komórki (np. wolne rodniki tlenowe) [1].

Sepsa jest częstym powikłaniem występującym u pacjentów długotrwale hospitalizowanych. Szacuje się, że problem dotyczy około 2% pacjentów przebywających na oddziałach szpitalnych. Najczęstszymi ogniskowymi źródłami uogólnionej infekcji i sepsy są zakażenia układu oddechowego (połowa wszystkich przypadków), układu pokarmowego oraz nerek. Ich wczesna diagnoza i wdrożenie odpowiedniego leczenia mają duże znaczenie w zmniejszeniu śmiertelności pacjentów [2, 3].

Prokalcytonina (PCT) cechuje się wieloma własnościami, które czynią ją użytecznym biomarkerem w praktyce klinicznej [4]. Jest białkiem stabilnym, odpornym na proteolizę, o okresie półtrwania 24 h. W przeciwieństwie do postępowania przedanalitycznego dla większości cytokin, nie wymaga ona specjalnych technik pobierania materiału i transportu do laboratorium czy specyficznej przedanalitycznej obróbki materiału. Oznaczanie stężenia PCT może być wykonane szybko, średni czas trwania oznaczenia waha się w zależności od testu od 19 min. do ok. 2,5 h. Materiałem może być surowica lub osocze heparynowe, a objętość materiału niezbędna do wykonania badania wynosi 20-200 µL. Te cechy sprawiają, że PCT jest parametrem chętnie wykorzystywanym przez lekarzy w diagnostyce i monitorowaniu leczenia pacjentów z uogólnionymi stanami infekcyjnymi [5, 6].

Należy pamiętać, iż w niektórych przypadkach podwyższone wartości stężeń PCT mogą nie być związane z infekcją bakteryjną. Do

wzrostu stężenia PCT może dojść w przełomie nadnerczowym w przebiegu choroby Addisona [7]. Podwyższone wartości stężeń PCT, zbliżone do tych, które są obserwowane w ciężkiej sepsie stwierdzano u pacjentów po przeszczepie nerek otrzymujących, w celu supresji odpowiedzi immunologicznej, przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko powierzchniowym cząsteczkom CD3 limfocytów T [8]. Znaczący wzrost stężeń zarówno PCT, jak i CRP zanotowano u pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, otrzymujących globulinę anti-tymocytową w okresie kondycjonowania [9]. Ponadto, niskie wartości PCT nie wykluczają obecności infekcji bakteryjnej, szczególnie w początkowym stadium choroby.

Budowa i synteza prokalcytoniny

PCT po raz pierwszy została opisana jako białko związane z sepsą w 1993 r. przez Assicota i wsp. [10]. Jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 13 kDa i składa się ze 116 aminokwasów (ryc. 1). 32 aminokwasowa sekwencja PCT jest identyczna, jak hormonu kalcytoniny (CT) [11]. Oba białka PCT i CT są produktami tego samego genu CALC-1 znajdującego się na krótkim ramieniu chromosomu 11, jednak ich synteza jest regulowana odmiennie. Produktem procesu translacji genu CALC-1 jest preprokalcytonina składająca się ze 141 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 16 kDa. Następnie endopeptydazy odszczepiają sekwencję sygnałową składającą się z 25 aminokwasów i powstaje cząsteczka PCT. W warunkach fizjologicznych syntetyzowana w komórkach C-gruczołu tarczowego PCT prawie w całości zostaje enzymatycznie przekształcana do CT, dlatego w zdrowej populacji stężenie PCT jest bardzo niskie. CT pełni ważną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej w metabolizmie kości. Jest również bardzo dobrym markerem raka rdzeniastego tarczycy (MTC; *Medullary thyroid carcinoma*) [12, 13, 14].

Oprócz kompletnej cząsteczki PCT, w surowicy może występować również inna jej forma, składająca się z 114 aminokwasów, tzw. prokalcytonina zapalna (PCT zapalna; PCT 3-116), która powstaje poprzez hydrolizę N-terminalnego końca PCT przez enzym dipeptydylopeptydazę IV (DPP IV). Enzym ten występuje na powierzchni komórek śródbłonka oraz w formie rozpuszczalnej w osoczu. Uwa-

ża się, że PCT zapalna syntetyzowana jest głównie przez komórki neuroendokrynne płuc, jelit, trzustki oraz komórki krwi: monocyty, limfocyty i granulocyty [12, 13, 14, 15, 16].

Prokalcytonina uwalniana jest głównie przez komórki mięszone wątroby, płuc, jelita cienkiego, prostaty, nerek i nadnerczy [16]. Dlatego u pacjentów po tyreoidektomii, u których rozwinął się SIRS obserwowano wzrost poziomu PCT w osoczu. Wyniki te dowodzą, że PCT obecna w osoczu pochodzi z innych źródeł niż komórki C tarczycy [12, 13, 14].

Metody oznaczania prokalcytoniny

Krew do oznaczania PCT jest pobierana najczęściej wspólnie z innymi badaniami rutynowo wykonywanymi w laboratorium, w standardowych warunkach. Materiał do badań można przechowywać w temp. 2-8° C do 24 h, w temp. -20°C do trzech miesięcy. Początkowo do oznaczania PCT wykorzystywano metody radioimmunologiczne (RIA), natomiast rozwój metod badawczych umożliwił zastosowanie znacznie prostszych metod. Obecnie do oceny stężenia PCT we krwi wykorzystywane są metody ilościowe lub testy jakościowe [17]. Metodologia badań determinuje czas wykonania oznaczenia, rodzaj materiału do badań (surowica, osocze), jak i czułość testu [12, 13, 14].

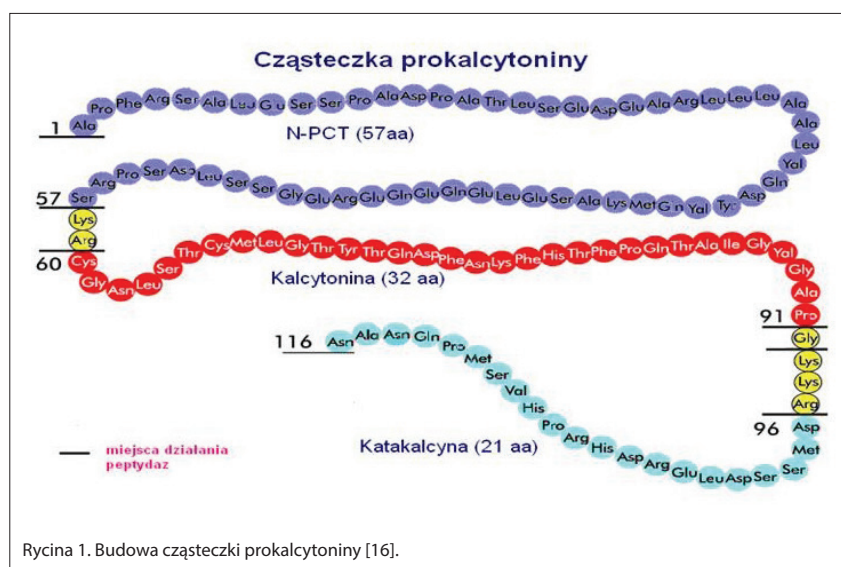
Średni czas trwania badania PCT waha się w zależności od testu, od ok. 19 minut (PCT – KRYPTOR; PCT VIDAS) do 2,5 godziny (PCT Sensitive LIA). Firma Biomerieux w swojej ofercie posiada tzw. *serum free*, ludzką surowicę oczyszczoną węglem drzewnym, dzięki której możliwe jest wykonanie oznaczenia stężenia PCT w próbce o objętości między 50 a 200 µL [12, 13, 14].

Charakterystyka odczynu zapalnego

Stan zapalny jest reakcją organizmu na działanie czynników zewnętrznych, zagrażających lub powodujących zaburzenia jego homeostazy (ryc. 2). Zasięg reakcji zapalnej zależy od rodzaju czynnika uszkadzającego, jak również od jego siły i czasu oddziaływania na tkankę [18]. W zależności od czasu działania czynnika uszkadzającego możemy mówić o ostrym lub przewlekłym odczynie zapalnym. Czynniki wywołujące zapalenie mogą być zewnątrz- lub wewnątrzpochodne. Mogą to być czynniki fizyczne

(mechaniczne, cieplne, promieniowanie jonizujące, pole magnetyczne, fale ultradźwiękowe), chemiczne (kwasy, zasady, związki organiczne – toksyny), biologiczne (bakterie, wirusy, grzyby, pierwotniaki, pasożyty).

W przebiegu stanu zapalnego dochodzi do aktywacji reakcji związanych ze zmianą mobilności komórek jądrowych krwi w przedziałach wewnątrznaczyniowych i śródmięsowych (migracja, chemotaksja, diapedeza). Redystrybucja wody poza układ naczyniowy powoduje obrzęki, które zaburzają mikroperfuzję tkanek. Powstające niedotlenienie prowadzi do uszkodzenia komórek śródbłonka naczyń a w efekcie do zaburzenia ich funkcji [19, 20, 24]. Przyleganie płytek krwi do odsłoniętych włókien kolagenu prowadzi do ich aktywacji



Rycina 1. Budowa cząsteczki prokalcytoniny [16].

i uwolnienia szeregu czynników, między innymi czynnika aktywującego płytki (PAF; *platelet-activatin factor*). Wzrost jego stężenia jest bodźcem inicjującym reakcję wykrzepiania śródnacyniowego (DIC). We wczesnej fazie zapalenia komórki fagocytarne i endotelium wydzielają cytokiny prozapalne, między innymi: czynnik martwicy nowotworów (TNF; *tumor necrosis factor*), interleukiny 1, 6, 8 (IL-1, IL-6, IL-8), czynnik wzrostu nowotworów (TGF; *tumor growth factor*) a także czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF; *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) [19, 20, 24]. Przyczyniają się one do nasilenia miejscowych odczynów zapalnych, które mogą prowadzić do

rozwoju reakcji systemowej organizmu. Jej objawem klinicznym jest między innymi wzrost temperatury ciała. Za pojawienie się gorączki odpowiedzialny jest wzrost stężenia IL-1, która pobudza ośrodek termoregulacji w podwzgórzu. Reakcja systemowa wiąże się również z pobudzeniem osi przysadkowo-nadnerczowej i tarczycowej. Prowadzi to do wzrostu wydzielania hormonów aktywujących przemianę kataboliczną, takich jak glukokortykoidy i hormony tarczycy [21].

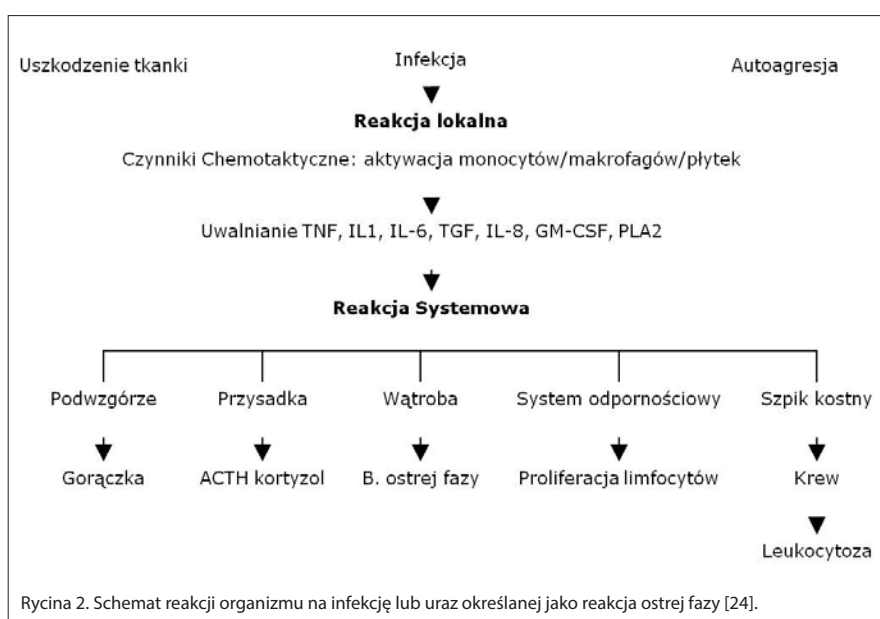
W odczynie zapalnym istotną rolę odgrywa wątroba, w której zachodzi synteza „białek ostrej fazy”, w tym białka C-reaktywnego (CRP; *C reactive protein*) i białka amyloidowego A surowicy (SAA; *serum amyloid A*) [22, 23]. Zadaniem tych białek jest przywrócenie zaburzonej homeostazy ustroju m.in. poprzez: hamowanie proteinaz, regulację procesów krzepnięcia, wiązanie i neutralizację patogenów czy transport metabolitów. Uważa się, że CRP jest aktywatorem klasycznej drogi aktywacji układu dopełniacza. Ilościowe oznaczenia białek ostrej fazy lepiej definiują toczący się proces zapalny niż inne objawy, takie jak gorączka czy dreszcze [19, 24].

Diagnostyka stanów zapalnych

Idealny wskaźnik stanu zapalnego powinien posiadać następujące cechy:

- wysoka czułość, dająca małe ryzyko przeoczenia infekcji,
- wysoka swoistość, umożliwiająca różnicowanie z innymi patologiami,
- wczesny wzrost, umożliwiający wykrycie zakażenia w początkowym stadium,
- charakter ilościowy, umożliwiający monitorowanie dynamiki zakażenia i leczenia,
- dostępność, akceptowalna cena, prosta metoda oznaczania [15, 25].

Powszechnie dostępne badania laboratoryjne, takie jak OB, liczba leukocytów i płytek krwi czy stężenie białka C-reaktywnego są przydatne w diagnostyce stanów zapalnych, jednak zdarzają się sytuacje, kiedy ich wartość jest ograniczona [26]. Wysokie wartości OB. obserwuje się u pacjentów ze schorzeniami reumatologicznymi,



mi, ale także są charakterystyczne dla szpiczaka mnogiego i makroglobulinemii Waldenströma. Dotyczy to również pacjentów, u których nie stwierdza się objawów infekcji. Podwyższoną liczbę leukocytów, obecność niedojrzałych postaci granulocytów obojętnochłonnych, czy obniżenie liczby płytek krwi obserwuje się u noworodków po przebytych niedotlenieniu okołoporodowym. Ponadto, w codziennej praktyce laboratoryjnej niejednokrotnie ze względu na wysoką cenę spotykamy się z ograniczonym dostępem do niektórych badań (interleukiny; SAA; haptoglobina; elastaza 3B). Z przedstawionego przeglądu piśmiennictwa wynika, że istnieje szereg wskaźników laboratoryjnych związanych z ogólnie pojętym procesem zapalnym, które łącznie pozwalają na względnie dobrą ocenę stopnia nasilenia i rodzaju odczynu zapalnego [12, 15, 25]. Prokalcytonina, wprowadzona do diagnostyki klinicznej w latach 90-tych ubiegłego stulecia, stanowi wartościowe uzupełnienie tego dość szerokiego panelu laboratoryjnych markerów stanu zapalnego [27].

Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej

Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) jest definiowany zgodnie z zaleceniami ACCP/SCCM (American College Chest Physicians i Society of Critical Care Medicine) [28], jako kliniczna odpowiedź na działanie bodźców zewnętrznych, charakteryzująca się minimum dwiema spośród następujących cech:

- gorączka lub hipotermia (temperatura ciała $>38,4$ °C lub <36 °C),
- tachykardia (akcja serca >90 uderzeń/min.),
- tachypnoe (częstość oddechów/praca respiratora powyżej 20/min.) lub hiperwentylacja (Pa CO₂ <32 mmHg),
- leukocytoza >12 G/L lub leukopenia <4 G/L, lub obecność $>10\%$ niedojrzałych postaci krwinek białych.

SIRS u pacjentów oddziałów intensywnej terapii (OIOM) jest zjawiskiem częstym. Jednak, wśród chorych manifestujących objawy SIRS zakażenie potwierdza się tylko u 25-50%. Wysoki odsetek zakażeń w OIOM związany jest ściśle ze specyfiką tych oddziałów, hospitalizowani są często w stanach ciężkich i krytycznych [29].

Istotnym elementem zagrożenia dla tych pacjentów jest wysoka oporność oddziałowej flory bakteryjnej na leki. Ponadto, czas pobytu hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii jest zwykle długi, co w konsekwencji sprzyja kolonizacji górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego przez chorobotwórcze szczepy bakteryjne [2, 3, 12].

Ze względu na szczególnie wysoki stopień zagrożenia epidemiologicznego, pojawienie się objawów SIRS u chorych oddziałów intensywnej terapii jest niejednokrotnie pierwszym zwiastunem rozwijającej się sepsy. Sepsa z towarzyszącymi zaburzeniami funkcji jednego lub więcej narządów lub układów oraz z objawami hipoperfuzji narządowej definiowana jest jako wstrząs septyczny [1]. Do objawów dysfunkcji narządowej zaliczamy hipoksemię tętniczą, oligurię, kwasicę, hipotensję, koagulopatię. Dysfunkcja wielonarządowa najczęściej pogłębia się i przechodzi w niewydolność wielonarządową (MODS; *multiple organ dysfunction syndrome*) [30]. Niewydolność narządowo-układowa spowodowana jest więc dysfunkcją kilku układów (wg kolejności częstości występowania):

1. płuca – zespół ostrej niewydolności oddechowej,
2. nerki – ostra martwica cewek nerkowych,
3. ośrodkowy układ nerwowy – encefalopatia metaboliczna,
4. układ krzepnięcia – zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC),
5. przewód pokarmowy – ostra gastropatia krwotoczna, porażenia niedrożność jelit, niedokrwiennie zapalenie jelita grubego
6. wątroba – ostre niezakaźne zapalenie wątroby,
7. nadnercza – ostra niewydolność nadnerczy,
8. mięśnie szkieletowe – rhabdomyoliza [2,3].

W przebiegu sepsy lub jej ciężkiej postaci pojawiają się zaburzenia hemodynamiczne, odporne na przetaczanie płynów i wymagające zastosowania leków wazopresyjnych. W takiej sytuacji mamy do czynienia ze wstrząsem septycznym [2, 3, 31].

Złożony obraz kliniczny SIRS utrudnia wczesne rozpoznanie infekcji i identyfikację odpowiedzialnego za nią patogenu. Do rozwoju SIRS mogą prowadzić zarówno urazy, choroba nowotworowa, poważne zaburzenia krążenia i oddychania, jak i pierwotne zakażenia bakteryjne. Tylko wczesne rozpoznanie rozwijającego się zakażenia pozwala na szybkie wdrożenie skutecznego postępowania terapeutycznego [2, 3, 12].

Wobec mało charakterystycznych objawów klinicznych SIRS szczególnie w początkowej fazie (zmiana temperatury ciała, częstości tętna, oddechów, miejscowe objawy zakażenia), duże znaczenie dla jego rozpoznania przypisuje się badaniom laboratoryjnym, do których można zaliczyć między innymi oznaczenia stężenia białek ostrej fazy, cytokin, a także PCT [2, 3, 12, 32].

Podkreśla się również znaczenie ciągłego monitorowania poziomu tych białek, w tym i PCT [4]. Wykonywanie seryjnych pomiarów stężenia PCT pozwala przede wszystkim na rozpoznanie początku zakażenia oraz śledzenie odpowiedzi na leczenie. Stwierdzono również korelację pomiędzy zmniejszeniem stężenia PCT a skutecznością antybiotykoterapii [33].

Znaczenie prokalcytoniny w praktyce klinicznej

U osób zdrowych PCT stężenie w surowicy jest mniejsze niż 0,1 ng/mL lub może być nieoznaczalne. Obserwuje się wzrost jej stężeń

we krwi w przypadku infekcji bakteryjnej, co wiąże się ze stopniem zaawansowania infekcji oraz jej uogólnionego przebiegu [34]. Choroby wirusowe, autoimmunologiczne, nie powikłane zakażeniem bakteryjnym zabiegi operacyjne nie powodują wzrostu jej stężenia lub wzrost ten jest tylko nieznaczny. Lekka infekcja bakteryjna czy miejscowe zakażenia bakteryjne (np. zapalenie migdałków, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie wyrostka robaczkowego) nie przyczyniają się do znaczącego wzrostu stężenia PCT albo przebiegają z umiarkowanie podwyższonym stężeniem PCT w surowicy krwi [3, 13, 15, 25].

Wykazano, że stężenie PCT u osób dorosłych jest oznaczalne w surowicy już po 3-4 godzinach od wystąpienia infekcji, maksymalne jej stężenie obserwuje się po około 14 godzinach i wzrost ten może być nawet 1000-krotny. Jest to spowodowane wytwarzaniem PCT przez szereg komórek w odpowiedzi na infekcję bakteryjną. Powyższe cechy czynią PCT dobrym wskaźnikiem do różnicowania między zakażeniem bakteryjnym i wirusowym [13, 14].

Liczne meta-analizy wskazują na użyteczność oznaczeń PCT u pacjentów z ciężkimi infekcjami układu oddechowego, nerek i układu pokarmowego [35, 36, 37, 38]. Podwyższone stężenia PCT w ciężkich infekcjach bakteryjnych przebiegających z SIRS i/lub zespołem niewydolności wielonarządowej są proporcjonalne do stopnia zaawansowania, jak i rozległości procesu zapalnego. Włączenie do terapii właściwego antybiotyku lub zakończona powodzeniem chirurgiczna eliminacja ogniska zapalnego manifestują się spadkiem stężenia PCT już w drugiej dobie, co jest pierwszym, wczesnym potwierdzeniem skuteczności leczenia [3, 13, 14, 25, 39].

Istotnym jest że czynnikiem rokowniczym jest dynamika zmian stężeń PCT w czasie, a nie bezwzględne jej wartości, gdyż malejące w czasie stężenia PCT mogą oznaczać lepszą prognozę, nawet jeżeli szczytowe wartości są wysokie [12, 13, 14].

W dostępnym piśmiennictwie podkreślana jest przydatność oznaczeń PCT w leczeniu chorych z ciężkimi oparzeniami. U tych chorych wysokie wartości PCT są proporcjonalne do ciężkości oparzeniowego urazu wziewnego układu oddechowego, wzrost ten skorelowany jest także z rozległością urazu termicznego skóry [5, 40].

Duże znaczenie przypisuje się oznaczeniom stężenia prokalcytoniny u noworodków w celu diagnostyki infekcji. Fizjologicznie w ciągu pierwszych dwóch dni życia noworodka wartości PCT są podwyższone w odpowiedzi na adaptację do życia pozamacicznego. Niedojrzały system odpornościowy noworodków sprawia, iż przebieg infekcji może być dramatycznie szybki, od infekcji miejscowej do uogólnionej sepsy. Sepsa u noworodków, szczególnie przedwcześnie urodzonych i o małej masie ciała jest stanem zagrożenia życia wymagającym szybkiej diagnostyki. Liczba leukocytów, zmiany liczby płytek krwi nie są swoiste tylko dla infekcji bakteryjnych. CRP posiada wysoką wartość diagnostyczną w rozpoznawaniu infekcji u noworodków, niemniej jednak nie wskazuje ciężkości choroby, stopnia jej zaawansowania w takim stopniu jak PCT [41].

Na szczególną uwagę zasługuje fakt dynamicznego przebiegu infekcji u noworodków i związana z tym potrzeba szybkiej interwencji, możliwa dzięki prawidłowemu procesowi diagno-

stycznemu. Diagnostyka w tym wczesnym okresie życia często jest problematyczna i niekompletna, a objawy kliniczne infekcji są nieswoiste [42, 43]. Najczęściej wykonywane badania bakteriologiczne to posiew krwi, wymaz z ucha, posiewy moczu, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Należy pamiętać, że wynik posiewu krwi może być fałszywie ujemny w wyniku m.in. stosowanej antybiotykoterapii u matki, zbyt małej ilości pobranej krwi. Ze względu na specyfikę badania posiew krwi nie jest użyteczny do natychmiastowego podjęcia decyzji co do leczenia. Oznaczanie wysoce swoistego parametru jakim jest PCT ułatwia diagnostykę i monitorowanie powikłań septycznych [12, 13, 14, 25, 44].

Doświadczenia własne

Przypadek 1. Kobieta w wieku 33 lat, z ostrym brzuchem została przyjęta na oddział SOR. W chwili przyjęcia markery stanu zapalnego wynosiły: CRP – 49,05 mg/L, PCT – 48,7 ng/mL (niskie ryzyko wystąpienia sepsy: PCT <0,5 ng/mL). Pacjentka wymagała dalszej hospitalizacji, pogarszanie się stanu kobiety odzwierciedlały zmiany w wynikach badań w kolejnej dobie: CRP – 128,5 mg/L, PCT – 67 ng/mL.

U pacjentki doszło do rozwoju zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC; *disseminated intravascular coagulation*) i ostrej niewydolności nerek (antytrambina III – 63%; D-dimer – 7320 ng/mL; płytki krwi – 25 G/L, mocznik – 119 mg/dL, kreatynina – 2,64 mg/dL). W wyniku prowadzonej diagnostyki stwierdzono u pacjentki zapalenie narządów miednicy mniejszej. Wykonano posiew krwi, wyhodowano drobnoustroj *Streptococcus pyogenes* – paciorkowiec beta-hemolizujący, odpowiedzialny za rozwój posocznicy u tej chorej. Zapalenie narządów miednicy mniejszej często jest następstwem zakażenia bakteriami pochodzącymi z szyjki macicy lub pochwy.

Wdrożenie odpowiedniego leczenia i terapii medycznej skutkowało poprawą stanu zdrowia pacjentki i stopniową normalizacją wyników badań. Dynamika zmian stężenia PCT i CRP w czasie trwania terapii medycznej była następująca (tab. I):

Tabela I. Dynamika zmian stężenia PCT i CRP w czasie trwania terapii medycznej.

Dzień terapii	I	II	III	IV	V	VI	IX	XI	XXI
PCT ng/mL	48,7	67	48	25	15	10	2,2	1,14	0,3
CRP mg/L	49,05	128,5	224	285	244	153	31	15	16

Przypadek 2. Kobieta w wieku 72 lat, w stanie ogólnym ciężkim, została przyjęta na oddział SOR. W wywiadzie pacjentki odnotowano powikłaną cukrzycę insulinozależną (owrządzenie kończyny dolnej), przewlekłą chorobę niedokrwinną serca, niedokrwistość z niedoboru żelaza (wyniszczenie z niedożywienia), ostrą niewydolność nerek.

W chwili przyjęcia do szpitala wyniki markerów stanu zapalnego wynosiły: CRP – 554 mg/L, PCT – 8,5 ng/mL (niskie ryzyko wystąpienia sepsy: PCT <0,5 ng/mL).

Pozostałe parametry laboratoryjne wskazywały na ciężki stan pacjentki: hemoglobina – 9,6 g/dL; D-dimer – 2582 ng/mL; glukoza – 21,5 mmol/L; mocznik – 174 mg/dL; kreatynina – 2,37 mg/dL; troponina I – 0,033 ng/mL; aminotransferaza asparaginiano-

wa – 50 U/L. Badania gazometryczne krwi wskazywały na ciężką kwasicę metaboliczną, częściowo skompensowaną: pH – 7,299; HCO³⁻ – 10,1 mmol/L; pCO₂ – 18,9 mmHg.

Wyniki diagnostyki bakteriologicznej: z moczu wyhodowano patogen *Klebsiella pneumoniae*. Do zakażeń pozaszpitalnych tym drobnoustrojem bardzo często dochodzi u osób w wieku podeszłym z osłabionym układem odpornościowym, np. u chorych na cukrzycę. Z wymazu z odleżyny wyhodowano *Staphylococcus aureus*, posiew krwi tlenowy wykazał obecność patogenu alarmowego *Streptococcus pyogenes*.

Mimo przeprowadzonej terapii medycznej i wdrożenia leczenia pacjentka zmarła. Bezpośrednią przyczyną zgonu był wstrząs septyczny.

Ciężka sepsa, pomimo wielu lat badań i ustalonych procedur postępowania jest nadal przyczyną dużej śmiertelności. Nie bez wpływu na rokowanie pacjentów ma ich wiek, stan ogólny w chwili rozpoczęcia terapii medycznej czy współwystępowanie innych chorób.

Wyniki badań laboratoryjnych i opis przypadków zostały udostępnione za zgodą i dzięki uprzejmości Samodzielnego Publicznego Specjalistycznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Lęborku.

Podsumowanie

Wczesne podjęcie interwencji terapeutycznej jest jednym z warunków skutecznego leczenia zakażeń. PCT wykazuje wysoką czułość i swoistość w zakażeniach. Szybki wzrost PCT już na początku rozwoju infekcji pozwala na wczesne potwierdzenie rozpoznania infekcji bakteryjnej, sepsy i natychmiastowe wdrożenie leczenia. Ponadto PCT jest istotnym parametrem w ocenie nasilenia sepsy, uogólnionej reakcji zapalnej, wstrząsu czy niewydolności narządowej. Pozwala także różnicować zakażenia o etiologii bakteryjnej i wirusowej. Dysponowanie takim markerem ułatwia podjęcie decyzji o zakończeniu antybiotykoterapii, co przyczynia się także do minimalizacji kosztów leczenia pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour ChW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315: 801–810.
2. Paradowski M, Szablewski M. Zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) – problem kliniczny i laboratoryjny. *In Vitro Explor*. 2004; 2:11–18.
3. Paśnik J. Udział procalcitoniny w reakcji zapalnej po zabiegu kardiochirurgicznym. *Postępy Hig Med Dosw*. 2004; 58: 522–529.
4. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med*. 2014; 34(4): 263–273.doi:10.3343/alm. 2014.34.4.263.Epub 2014
5. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, et al. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37: 789–797.
6. Alvi H, Rehan M, Talib A. Role of procalcitonin in sepsis. *Med Forum* 2016; 27(7): 26–29.

7. Schumm J, Pfeifer R, Ferrari M. An unusual case of progressive shock and highly elevated procalcitonin level. *Am J Crit Care*. 2010; 19(1): 96–93.
8. Sabat R, Höflich C, Döcke WD. Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan-T-cell antibodies. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 987–991.
9. Brodská H, Drabek T, Malicková K. Marked increase of procalcitonin after the administration of anti-thymocyte globulin in patients before hematopoietic stem cell transplantation does not indicate sepsis: A prospective study. *Crit Care*. 2009; 13: 37.
10. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341: 515–518.
11. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000; 49 (1): 57–61.
12. Wrodycki W. Przydatność oznaczania stężenia prokalcytoniny (PCT) w surowicy krwi u chorych i diagnozowanych w oddziałach obserwacyjno-zakaźnych. *Przeegl Epidemiol*. 2003; 57: 211–219.
13. Osińska I, Domagała-Kulawik J. Prokalcytonina w infekcyjnych zastrzeniach chorób układu oddechowego. *Postępy Biologii Komórki*. 2012; 39(3): 415–428.
14. Osińska I, Domagała-Kulawik J. Prokalcytonina (PCT), współczesny wskaźnik infekcji i stanów zapalnych. *Postępy Hig Med Dosw*. 2015; 69: 723–728.
15. Juszczak J. Znaczenie diagnostyczne prokalcytoniny. *Aktualności bioMerieux*. 2007; 42: 3–5.
16. Jędrzejczyk A: Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pt. Znaczenie stężenia prokalcytoniny w surowicy krwi we wczesnej diagnostyce i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie powikłań infekcyjnych u pacjentów w neutropenii. Gdańsk 2007.
17. Carcamo Yañez VA, Göpfert JC, Otto M, et al. Development and Validation of an Ultrasensitive Procalcitonin Sandwich Immunoassay. *High-Throughput*. 2017; 6(4): 18, doi:10.3390/ht6040018.
18. Sherwood ER. Mechanisms of the inflammatory response. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2004; 18(3): 385–405.
19. Całkosiński I, Dobrzyński M, Całkosińska M, et al. Charakterystyka odczynu zapalnego. *Postępy Hig Med Dosw*. 2009; 63: 395–408.
20. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg*. 2000; 24: 630–638.
21. Naitoh Y, Fukata J, Tominaga T, et al. Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotropic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988; 155: 1459–1463.
22. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011; 3(1): 118–127.
23. Koj A. Białka ostrej fazy – po 25 latach. *Diagn Lab*. 2010; 46(1): 7–14.
24. Naskalski J. Białka ostrej fazy i odczyn zapalny. *Badanie i Diagnoza*. 2010; 16(4): 25–29.
25. Walas W. Przydatność oznaczania prokalcytoniny w różnych sytuacjach klinicznych. *Aktualności bioMerieux*. 2008; 45: 18–24.
26. Watson J. Raised inflammatory markers. *BMJ*. 2012; 344: 43–45.
27. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002; 323(1-2): 17–29.
28. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101(6): 1644–1655.
29. Han H J, Nachamkin I, Coffin ES, et al. Use of a combination biomarker algorithm to identify medical intensive care unit patients with suspected sepsis at very low likelihood of bacterial infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(10): 6494–6500, doi:10.1128/AAC.00958-15.
30. Al-Khafaji AH. Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Sepsis. *Drugs & Diseases; Infectious Diseases*. 2017, redaktor: Pinsky MR.
31. Derek C, Angus CD, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013; 369: 840–851.
32. Ming J, Adil I Khan. Procalcitonin: Uses in the Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis. *Lab Med*. 2010; 41(3): 173–177.
33. Charles PE, Tinel C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*. 2009; 13:38.
34. Sager R, Kutz A, Beat Muelle B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine*. 2017; 15:15.
35. Levine A. The diagnostic value of procalcitonin in urinary tract infections. *Crit Care Med*. 2018; 46(1): 306, doi: 10.1097/01.ccm.0000528655.8193299.
36. Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, Mueller B. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017; 17: 593–601.
37. Nanda SK, Dinakaran A, Bhat S, et al. Diagnostic and prognostic role of Procalcitonin in sepsis in a tertiary care hospital. *Biomed Res*. 2016; 27 (1): 79–83.
38. Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Procalcitonin Testing to Guide Antibiotic Therapy in Acute Upper and Lower Respiratory Tract Infections. *JAMA*. 2018; 319(9): 925–926. doi:10.1001/jama.2018.0852.
39. van Oers JAH, Nijsten MW, de Lange DW. Do we need new trials of procalcitonin guided antibiotic therapy? A response. *Critical Care*. 2018; 22: 83 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2008-y>.
40. Nunez Lopez O, Cambiaso DJ, Branski LK, et al. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2017; 13: 1107–1117.
41. Jacquot A, Labaune JM, Baum TP, et al. Rapid quantitative procalcitonin measurement to diagnose nosocomial infections in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009; 94: 345–348.
42. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017; 45: 1061.
43. Weiss SL, Parker B, Bullock ME. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13(4): 219–226.
44. Zielińska-Borkowska U. Prokalcytonina w diagnostyce i monitorowaniu zakażeń. *Postępy Nauk Medycznych*. 2009; 8: 587–589.

Autor do korespondencji:

dr hab. Agnieszka Jankowska-Kulawy

Zakład Medycyny Laboratoryjnej

Katedra Biochemii Klinicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7

tel. +48 58 3492775

e-mail: aja@gumed.edu.pl

Otrzymano: 9.04.2018

Akceptacja do druku: 21.06.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów