

Prokalcytonina w rozpoznawaniu i monitorowaniu uogólnionego zakażenia i posocznicy*

Marek T. Paradowski, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej
Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

W wyniku oddziaływania różnych zewnętrznych czynników chemicznych (np. środki drażniące), fizycznych (np. promieniowanie jonizujące, promienie słoneczne) oraz biologicznych (drobnoustroje chorobotwórcze) dochodzi często do wywołania w ustroju ostrej odpowiedzi immunologicznej (AIR)¹ rozwijającej zapalenie. Zapalenie (*inflammatio*) jest definiowane jako złożony, nieswoisty proces obronny rozwijający się w tkance w odpowiedzi na szkodliwy czynnik. Zapalenie ostre w początkowej swej fazie jest procesem prawidłowym i zjawiskiem korzystnym dla ustroju i jego celem jest szybkie i selektywne zgromadzenie komórek zdolnych do usunięcia danego czynnika szkodliwego i rozpoczęcie naprawy powstałego uszkodzenia. Proces zapalny jest wieloetapowy i zapoczątkowuje je wydzielanie cytokin prozapalnych, które poprzez pobudzenie komórek śródbłonna naczyniowego zapoczątkowują ekspresję genów dla różnych białek procesu zapalnego takich jak selektyny, integryny, chemokiny i inne. U podłoża reakcji zapalnej są najpierw zmiany miejscowe, głównie w naczyniach krwionośnych. Dochodzi do ich rozszerzenia i wzrostu ich rozpuszczalności oraz do zwiększenia ukrwienia tkanki. Dzięki temu do zaatakowanej tkanki mogą przedostawać się różne swoiste białka dla procesu zapalnego. Następnie wywoływane są efekty systemowe, takie jak: gorączka, ból, wzrost liczby białych krwinek we krwi, aktywacja układu dopełniacza i kaskady krzepnięcia. Do efektów systemowych należy również zjawisko przenoszenia aminokwasów z mięśni do wątroby, które zapoczątkowuje wzrost syntezy białek ostrej fazy i finalnie reakcję ostrej fazy. Ostra odpowiedź immunologiczna (AIR), jak podkreślono, jest zjawiskiem fizjologicznym i obronnym dla ustroju i pozwala na usunięcie patogenu. Trwa zwykle kilka dni i może przejść w proces patologiczny, określany mianem uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS)¹. Organizm w przebiegu AIR, a szczególnie w SIRS jest wyjątkowo podatny na zakażenie bakteryjne. Stąd łatwo o rozwój posocznicy.

Złożony obraz kliniczny posocznicy, niejednokrotnie wiktany zaburzeniami wielonarządowymi, utrudnia wczesne rozpoznanie zakażenia. Objawy kliniczne są najczęściej mało charakterystyczne, zwłaszcza w początkowej fazie zakażeń bakteryjnych (podwyższona temperatura ciała, częstość tętna, oddechów, miejscowe objawy zakażenia). Stąd duże zastosowanie znajdują badania laboratoryjne określające aktualny stan odpowiedzi immunologicznej organizmu. W rozwoju posocznicy udział odpowiedzi zapalnej gra najistotniejszą rolę. Nie samo zakażenie, lecz reakcja układu immunologicznego prowadzi do stanów klinicznych obserwowanych w przebiegu posocznicy. Za typowe wykładniki reakcji zapalnej w przebiegu zakażenia bakteryjnego uznaje się od dawna podwyższenie temperatury ciała, szybkości opadania krwinek czerwonych i liczby krwinek białych^(1,2). Od lat 80. ubiegłego stulecia do rozpoznawania uogólnionych zakażeń bakteryjnych i sepsy stosuje się oznaczanie stężeń białek ostrej fazy, szczególnie białek spektakularnych takich jak białko C-reaktywne (CRP) i białko amyloidowe A (SAA). Próbowano również wykorzystać oznaczenia innych wykładników reakcji ostrej fazy takich jak cytokiny^(1,2) czy cząsteczki adhezyjne (ICAM, VCAM)⁽³⁾. Można w tym miejscu postawić pytanie: **czy laboratoryjne markery reakcji zapalnej takie jak białka ostrej fazy, głównie CRP i SAA oraz rzadziej wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej niektóre cytokiny, zaspokajają oczekiwania klinicystów** w zakresie:

- wczesnego i poprawnego rozpoznawania posocznicy oraz oceny stanu klinicznego chorego i ciężkości przebiegu choroby
- identyfikacji chorych z posocnicą którzy potrzebują specyficznego monitoringu i wsparcia (pacjenci ze wzrastającym ryzykiem zgonu)
- identyfikacji chorych z ciężką posocnicą i wstrząsem septycznym, u których można zmienić stosowaną terapię i zastosować inną w wyspecjalizowanych ośrodkach (preparat typu ludzkiego rekombinowanego białka C).

* Posocznica (sepsa) to zespół określonych objawów chorobowych, spowodowany gwałtowną reakcją ustroju na zakażenie, mogący prowadzić do postępującej niewydolności wielu narządów, wstrząsu i śmierci.



Analizator cobas e 411
· system immunochemiczny przeznaczony dla średnich i dużych laboratoriów

Tabela. Laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego

Wskaźnik	Zastosowanie	Standard WHO
CRP, SAA i inne BIŁKA OSTREJ FAZY	Szerokie, duża trwałość materiału	tak
fibrynogen	Materiał mało stabilny, duży rozrzut w populacji	tak
Cytokiny (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF)	Ograniczone, materiał mało stabilny	tak
Rozpuszczalne cząsteczki adhezyjne (E-selektyna, P-selektyna, wewnątrzkomórkowa cząsteczka adhezyjna ICAM-1 i naczyniowa cząsteczka adhezyjna VCAM-1)	Ograniczone, materiał niestabilny	nie
Liczba krwinek białych (WBC)	Ogólnie dostępny, złoty standard	tak

Odpowiadając na pytanie należy przyjąć, że oznaczanie białek ostrej fazy oraz cytokin prozapalnych wnosi możliwość pozyskiwania informacji o stanie klinicznym chorego w wielu chorobach o podłożu zapalnym. Jednak zakres ich użyteczności w ocenie stanu klinicznego chorych i prognozowaniu przebiegu choroby słabnie w odniesieniu do chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym, a więc tam, gdzie obok masywnego procesu zapalnego występuje zakażenie bakteryjne. Dokonanie szybkiej i wiarygodnej kwalifikacji (SIRS czy posocznica) i określenia stopnia ciężkości choroby oraz ryzyka śmierci decyduje o zastosowaniu specyficznych, nowoczesnych procedur terapeutycznych. I właśnie w tych stanach tradycyjne białka „zapalne” nie sprawdzają się. **Odpowiedź na postawione wyżej pytanie jest negatywna.**

Jeśli tak jest to zadajmy drugie pytanie: **czy istnieje jakiś marker różnicujący z dużą mocą sam uogólniony proces zapalny (SIRS) od uogólnionego zapalenia powiązanego z równoczesnym zakażeniem bakteryjnym, a więc np. z posocznica?**

Odpowiedź na to pytanie jest wydaje się prosta: **istnieje taki marker – PROKALCYTONINA.**

Od kilkunastu lat przedmiotem wielu prac⁽⁴⁻¹¹⁾ była ocena porównawcza użyteczności klinicznej białek ostrej fazy czy cytokin prozapalnych oraz prokalcytoniny (PCT) w diagnozowaniu, monitorowaniu i prognozowaniu przebiegu posocznicy, szczególnie w odniesieniu do chorych w stanach ciężkich.

W pracach tych wykazano, że w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu zakażeń uogólnionych oraz w różnicowaniu SIRS i sepsy prokalcytonina na tle badanych białek ostrej fazy i cytokin okazała się parametrem o największej użyteczności klinicznej. Czułość i swoistość diagnostyczna w różnych pracach przy wartości odcięcia rzędu 1–3 ng/ml jest na poziomie 80–95%, z wartością predykcyjną dodatnią i ujemną rzędu 85–95%.

PRAKTYCZNE ZASTOSOWANIE OZNACZEŃ STĘŻEŃ PROKALCYTONINY

Na dzień dzisiejszy można uznać, że oznaczanie stężenia PCT w surowicy jest już uznanym, dobrym markerem rozpoznawania uogólnionego zakażenia bakteryjnego. Dowodzą tego dotychczasowe prace z badań doświadczalnych i klinicznych. Wynika z nich, że obwodowa kolonizacja lub infekcja bakteryjna o niewielkim nasileniu nie zwiększają stężenia PCT albo przebiegają z umiarkowaniem podwyższonym w surowicy jej stężeniem, najczęściej w obrębie tzw. „szarej strefy”⁽¹⁰⁾. Z kolei uogólnione zakażenie, szczególnie potwierdzone dodatnim posiewem krwi, manifestuje się szybkim, wyraźnym wzrostem stężenia PCT we krwi. Dlatego też zasadniczym wskazaniem do wykonania jej oznaczeń jest rozpoznawanie stanów przebiegających z uogólnionym odczynem zapalnym u chorych z podejrzeniem zakażenia bakteryjnego. Udowodniona w badaniach klinicznych wysoka czułość i swoistość

diagnostyczna PCT w odniesieniu do zakażeń bakteryjnych ^(3, 7, 8, 12, 13) pozwala przyjąć, iż u chorego z objawami SIRS stężenie PCT w surowicy powyżej wartości odcinającej świadczy o rozwijającej się posocznicy.

Wzrost stężenia PCT w surowicy w kolejnych badaniach jest potwierdzeniem nasilającej się reakcji zapalnej w odpowiedzi na zakażenie i świadczy o rozwoju posocznicy. Zarówno wzrost jak i spadek stężenia PCT w przebiegu uogólnionego zakażenia bakteryjnego (posocznicy) z reguły korelują ze stanem klinicznym chorego. Stąd też oznaczenia PCT we krwi u chorych z posocznicą, jej ciężką postacią czy wstrząsem septycznym dają możliwość oceny przebiegu choroby i monitorowania jej leczenia. ^(8, 15)

Biorąc pod uwagę fakt, że czas półtrwania PCT we krwi *in vivo* jest oceniany na 20–30 h, wykonanie kolejnych oznaczeń PCT u chorych z potwierdzonym już uogólnionym zakażeniem bakteryjnym w odstępach 24 h wydaje się przedziałem czasowym uzasadnionym i zarazem optymalnym z punktu widzenia dynamiki stężeń tego polipeptydu w stanach ostrych. Wzrost stężenia PCT w surowicy, utrzymujący się w kolejnych dniach po rozpoznaniu posocznicy, odzwierciedla trwające nadal zakażenie i tym samym potwierdza nieskuteczność leczenia. Tym bardziej wzrastające stężenie PCT jest wskaźnikiem złego rokowania. Konsekwencją takiego stanu powinna być zmiana postępowania terapeutycznego (na ogół podanie innego antybiotyku).

Po rozpoznaniu zakażenia, włączenie do terapii właściwego antybiotyku lub zakończona powodzeniem chirurgiczna eliminacja ogniska infekcji, dają spadek stężenia PCT w surowicy już w drugiej dobie choroby, co jest pierwszym, wczesnym potwierdzeniem skuteczności leczenia. Obniżające się wartości stężeń PCT są więc markerem dobrego rokowania i świadczą o wycyfowaniu się zakażenia, o właściwym postępowaniu terapeutycznym ^(3, 6, 7, 8, 14).

Jest już udowodnione, że o ile wzrost stężenia CRP we krwi jest od dawna uznanym markerem ostrej odpowiedzi zapalnej, to dla rozpoznawania ostrych uogólnionych zakażeń bakteryjnych oraz różnicowania ich ze stanami zapalnymi o innej etiologii, CRP nie jest markerem użytecznym. Sam bowiem stan uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) daje podobnie zaznaczony wzrost stężenia tego białka w surowicy jak uogólnione zakażenie bakteryjne i posocznica. Podobnie w monitorowaniu przebiegu posocznicy i skuteczności jej leczenia CRP jest mniej użytecznym markerem niż PCT. Również zmniejszające się stężenia PCT lepiej korelowały z prawdopodobieństwem przeżycia niż zmiany stężeń CRP. ^(3, 6, 7, 14) W wielu pracach podejmujących problemy różnicowania SIRS i posocznicy próbuje się przyjmować różne wartości decyzyjne stężenia PCT (zwykle 1–2,5 ng/ml) dla różnicowania tych dwóch jednostek chorobowych. W konsekwencji powstają rozbieżności w ocenie efektywności diagnostycznej tego wskaźnika. Czulość na ogół wynosi 90–98%, swoistość mieści się w granicach 70–80%, względne pole powierzchni pod krzywą ROC przekracza wartość 90% ⁽⁸⁾. Rekomendowane przez producenta przeciwciała anti-PCT (firma BRAHMS) i zestawu odczynnikowego (firma ROCHE) wartości referencyjne (stężenie < 0,5 ng/ml przy braku zakażenia) i odcinające (> 2 ng/ml przy zakażeniu uogólnionym/posocznicy) w świetle dzisiejszej wiedzy i doświadczeniu własnym wydają się być wiarygodnymi wartościami do klinicznego wykorzystania. Wyniki mieszczące się w granicach tzw. „szarej strefy”, czyli powyżej górnego zakresu wartości referencyjnej (0,5 ng/ml) ale poniżej punktu odcięcia (2 mg/ml, czyli mieszczące się w zakresie 0,5–2 ng/ml) wskazują na podwyższone ryzyko wystąpienia u chorego posocznicy lub początek jej rozwoju i wręcz nakazują wykonywanie kolejnych oznaczeń, najlepiej w odstępach 6–12 h. Równolegle z oznaczaniem stężenia PCT należy wykonać kilkakrotnie posiew krwi. Jednak należy pamiętać, że wynik badania bakteriologicznego jest obarczony dużą dozą niepewności. Posiew dodatni z objawami SIRS potwierdza wprawdzie w 100% sepsę, jednak ujemny wyklucza ją zaledwie w 30–50%.



Analizator cobas e 601
· system
immunochemiczny
przeznaczony
dla średnich i dużych
laboratoriów



cobas® 6000
· zintegrowany system
biochemiczno-
immunochemiczny



Analizator cobas e 411
· system
immunochemiczny
przeznaczony
dla średnich i dużych
laboratoriów

Objaśnienia:

^I AIR – Acute Immune Response

– ostra odpowiedź immunologiczna

^{II} SIRS – Systemic Inflammatory Response

Syndrome – uogólniona odpowiedź zapalna

^{III} ARDS – Acute Respiratory Distress

Syndrome – zespół ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych

^{IV} MODS – Multi Organ Dysfunction

Syndrome – zespół uszkodzenia wielonarządowego

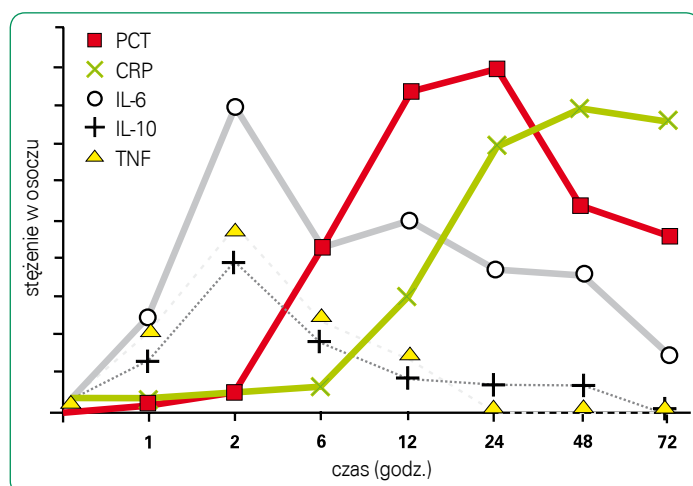
Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Wykorzystanie oznaczeń PCT znajduje szczególne zastosowanie w oddziałach intensywnej opieki medycznej, zabiegowych, pooperacyjnych. Jako wczesny wskaźnik uogólnionej reakcji zapalnej indukowanej zakażeniem bakteryjnym może znacznie poprawić końcowe wyniki leczenia chorych manifestujących objawy SIRS, przynosząc wymierne korzyści medyczne i ekonomiczne. Konkludując, oznaczanie stężenia PCT w surowicy jest pomocne w diagnostyce różnicowej wszystkich chorób z uogólnionym procesem zapalnym i chorób z podejrzeniem zakażenia bakteryjnego. Wskazania do wykonania oznaczenia PCT pojawiają się więc wszędzie tam, gdzie rodzi się potrzeba różnicowania etiologii odczynów zapalnych. Dotychczasowa wiedza dotycząca prokalcytoniny wskazuje, że oznaczanie jej stężenia w surowicy cechuje największa kliniczna użyteczność w następujących przypadkach:

- w diagnostyce różnicowej SIRS i posocznicy^(6, 14)
- w różnicowaniu ARDS^{III} o bakteryjnej i innej etiologii⁽¹⁶⁾
- w różnicowaniu ostrego septycznego zapalenia trzustki z innymi postaciami zapalenia trzustki^(3, 10),
- w diagnostyce różnicowej bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych⁽⁷⁾
- w diagnostyce gorączki nieznanego pochodzenia np. u biocirów przeszczepów leczonych immunosupresyjnie^(12, 13, 17), u pacjentów z chorobami z autoagresji⁽¹⁸⁾
- w różnicowaniu układowych zakażeń bakteryjnych i wirusowych⁽⁷⁾
- w monitorowaniu chorych po zabiegach chirurgicznych⁽¹²⁾
- w monitorowaniu infekcji u pacjentów z urazem wielonarządowym⁽¹⁴⁾
- w monitorowaniu chorych poddanych immunosupresji np. po transplantacji narządów^(12, 17)
- w ocenie progностycznej i kontroli leczenia w posocznicy i MODS^{IV}^(8, 15)

Przykładowe możliwości klinicznego wykorzystania oznaczeń PCT w surowicy pokazują szerokie spektrum jej zastosowania rutynowego. Analiza dostępnego piśmiennictwa na temat prokalcytoniny daje podstawę do twierdzenia, że włączenie oznaczeń stężeń PCT do standardowych procedur diagnostycznych w odniesieniu do chorych manifestujących symptomy ostrej immunologicznej odpowiedzi zapalnej jest celowe a nawet zdecydowanie wskazane. Może się to bowiem znacząco przyczynić do poprawy efektywności diagnostyki, terapii i prognozowania przebiegu układowych zakażeń bakteryjnych.

Kinetyka stężenia biomarkerów w przebiegu posocznicy



NOWOCZESNA DIAGNOSTYKA SEPSY

Elecsys BRAHMS PCT

automatyczne ilościowe oznaczanie prokalcytoniny (PCT)

Elecsys IL-6

automatyczne ilościowe oznaczanie interleukiny 6 (IL-6)

materiał: surowica lub osocze pobrane na heparynę lub EDTA

czas oznaczania: 18 min.

Aplikacje do oznaczania na analizatorach:

cobas 6000, cobas e601, cobas e411, Elecsys 2010, Modular PE, Modular E170