

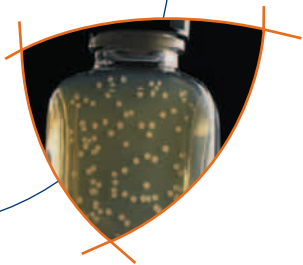
PILNA DIAGNOZA

Sepsa

Prokalcytonina

Diagnostyka
źródłem dobrego zdrowia





© bioMérieux Polska Sp. z o.o.
ul. Żeromskiego 17
01-882 Warszawa
tel.: (48) 22 569 85 00
Fax: (48) 22 569 85 54
www.biomerieux.pl
www.biomerieux.com

ISBN 978-83-919371-0-5

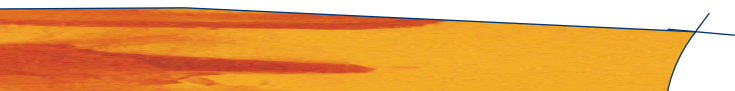
Prof. dr hab. n. med. Marek T. Paradowski
Dr n. med. Mariusz Szablewski
Dr n. med. Jacek Majda

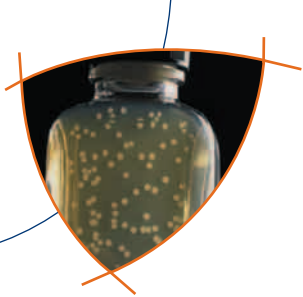
Sepsa

podstawy patofizjologii, zaburzenia biochemiczne,
diagnozowanie i monitorowanie przebiegu

Prokalcytonina

nowy marker rozpoznawania
i monitorowania sepsy oraz jej różnicowania
z zespołem układowej reakcji zapalnej
przebiegającym bez infekcji





Spis treści

1. Sepsa

1.1. Dane epidemiologiczne	3
1.2. Definicja sepsy	4
1.2.1. SIRS	5
1.2.2. Sepsa	6
1.2.3. Ciężka sepsa	6
1.2.4. Wstrząs septyczny	7
1.3. Patofizjologia sepsy	8
1.4. Nowy system definiowania sepsy PIRO	9
1.5. Użyteczność kliniczna markerów zapalenia w rozpoznawaniu sepsy	13
1.6. Cechy dobrego markera infekcji i różnicowania zespołu SIRS i sepsy	13

2. Prokalcytonina (PCT)

2.1. Struktura prokalcytoniny	14
2.2. Biosynteza prokalcytoniny	15
2.3. Miejsce syntezy	16
2.4. Efektywność diagnostyczna PCT	17
2.5. Monitorowanie przebiegu i leczenia zakażeń bakteryjnych	22
2.6. Korelacja stężeń PCT ze stopniem uogólnienia zakażenia bakteryjnego, ocena ciężkości i rokowanie przebiegu choroby	23
2.7. Stabilność PCT w surowicy w różnych warunkach	25
2.8. Podsumowanie – kluczowe właściwości PCT w świetle dotychczasowych badań klinicznych	25
2.9. Praktyczne wykorzystanie oznaczeń stężeń PCT	26

3. Piśmiennictwo	31
------------------------	----

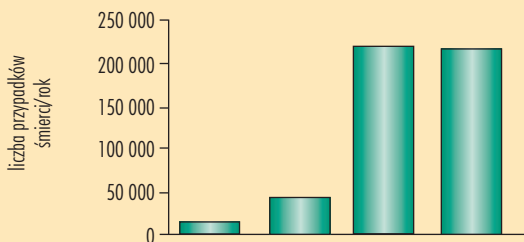
1. Sepsa

1.1. Dane epidemiologiczne

Sepsa, mimo ogromnych postępów współczesnej medycyny, należy do chorób nie w pełni jeszcze poznanych i nadal charakteryzuje się dużym wskaźnikiem śmiertelności. Z tego względu w Polsce w 2001 roku została powołana Polska Grupa Robocza ds. Sepsy. Zamierzeniem Grupy jest wprowadzenie Narodowego Programu Leczenia Ciężkiej Sepsy. Program ma zapewnić właściwe warunki organizacyjne skutecznego leczenia tego zespołu chorobowego, a w efekcie doprowadzić do obniżenia w Polsce śmiertelności chorych z objawami ciężkiej sepsy. Prace tej grupy polegają między innymi na opracowaniu wytycznych diagnostyki ciężkiej sepsy, prowadzeniu badań naukowych i wdrożeniowych oraz rozpoznawaniu skali problemu ciężkiej sepsy w Polsce. Sepsa stanowi jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności w oddziałach intensywnej terapii na całym świecie.

W ciągu ostatnich 20 lat liczba przypadków ciężkiej sepsy podwoiła się (powody: starzenie się społeczeństwa, narastająca odporność na antybiotyki, inwazyjne metody leczenia). Liczba przypadków sepsy na świecie wzrasta w postępie 1,5% rocznie. W ciągu roku na świecie umiera z powodu ciężkiej sepsy ponad 750.000 osób, w tym w USA 215.000, w samej Unii Europejskiej około 150.000 ludzi. Sepsa znajduje się na 11. miejscu wśród wszystkich przyczyn zgonów (*National Vital Statistics Report, 2000*). Umiera na nią więcej osób niż na udar mózgu, raka płuc i raka piersi razem wzięte (1).

Czas hospitalizacji chorego septycznego rzadko bywa krótszy niż 2 – 3 tygodnie. Średni koszt hospitalizacji jednego przypadku w USA wyniósł 22 100 \$, koszt roczny leczenia sepsy ogółem to 17 miliardów \$ (1). Wprowadzony w Polsce w 2003 roku przez Polską Grupę Roboczą ds. Sepsy system internetowej rejestracji ciężkiej sepsy pozwolił odnotować 1043 przypadki tego zespołu chorobowego w okresie od 20.04.2003 do 10.01.2004. Współczynnik umieralności w tej grupie chorych kształtował się na poziomie 55% a średni czas hospitalizacji 19 dni (2). Pierwotnie ciężki stan hospitalizowanych, stosowane inwazyjne sposoby leczenia i monitorowania chorego, szczególne cechy specyficznej dla danych oddziałów szpitalnych flory bakteryjnej oraz długi okres pobytu chorych to czynniki decydujące o wysokim stopniu zagrożenia epidemiologicznego szczególnie w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Pojawienie się u hospitalizowanych pacjentów objawów uogólnionej odpowiedzi zapalnej jest niejednokrotnie pierwszym zwiastunem rozwijającej się sepsy. Raport dotyczący ciężkiej sepsy w Polsce z 2004 roku opracowany został na podstawie 1043 przypadków



† National Center Health Statistics, 2001. § American Cancer Society, 2001.
 * American Heart Association, 2000. ‡ Angus DC et al. Crit Care Med. 2001.

Ryc. 1. Śmiertelność w ciężkiej sepsie w USA

ciężkiej sepsy ze 104 oddziałów intensywnej opieki medycznej. U 61% chorych z ciężką sepsą stwierdzono niewydolność 4 lub więcej narządów, śmiertelność w tej grupie wynosiła 65.9%. Największą grupę chorych z ciężką sepsą stanowili pacjenci po operacjach chirurgicznych (55%) a najczęstsze pierwotne ognisko zakażenia stanowiła jama brzuszna (47%). Wśród patogenów uznanych za czynnik etiologiczny ciężkiej sepsy przeważały bakterie G- (48%), w 43% przypadków były to bakterie G+ a w 21% grzyby. Pozytywne wyniki posiewów krwi zaobserwowano u 471 chorych (45%) ale zakażenie krwi jako ognisko pierwotne stanowiło tylko w 10% punkt wyjścia ciężkiej sepsy (2).

Dostępne dane sugerują, iż przy całym postępie diagnostycznym i terapeutycznym sepsa pozostaje w dalszym ciągu problemem zarówno medycznym, jak i ekonomicznym.

1.2. Definicja sepsy

Pojęcia sepsy i zakażenia przez wiele lat były ze sobą utożsamiane, zaś zakażenie krwi traktowano jako warunek rozpoznania sepsy. Obserwacje klinicznych wykładników sepsy u chorych bez znamiennej bakteriami lub przy ujemnych posiewach krwi zmuszały do rewizji definicji. Obecnie pojęcia te są rozpatrywane jako dwa odrębne zagadnienia. Zakażenie rozumiane jest jako epizod polegający na wtargnięciu do organizmu patogennych drobnoustrojów jak bakterie, wirusy, grzyby i inne, który to stan wywołuje reakcję obronną. Sepsę natomiast należy rozumieć jako stan kliniczny

chorego manifestujący się układową odpowiedzią zapalną indukowaną zakażeniem. Tradycyjnie w Polsce sepsę, której patogennym czynnikiem indukującym SIRS są bakterie, nazywa się posocznicą. Patofizjologiczne zależności pomiędzy takimi stanami jak zapalenie, zakażenie, uszkodzenie narządów stały się podstawą nazewnictwa, zaproponowanego w 1992 roku przez *American College of Chest Physicians i Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM). Wprowadzono wówczas pojęcia SIRS (*ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome*), sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego (3). W kolejnych latach definicje ulegały pewnym modyfikacjom (4-6).

1.2.1. SIRS

Wprowadzeniu terminu SIRS przez ACCP/SCCM przyswiecała idea zaspokojenia klinicznej potrzeby określenia chorego w stanie sugerującym sepsę, ale u którego stan ten mogły spowodować również inne czynniki, nieinfekcyjne (urazy, oparzenia, zaburzenia krążeniowo-oddechowe, reakcje alergiczne, substancje toksyczne) (6-8). Zgodnie z tym nazewnictwem, stosownie do zaleceń ACCP/SCCM podstawę do rozpoznania SIRS stanowi stwierdzenie minimum dwóch z wymienionych w tabeli 1. kryteriów (3-6).

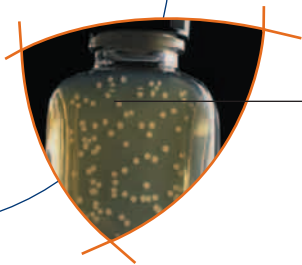
Tabela 1. Kryteria SIRS stosownie do zaleceń ACCP/SCCM.

Kryteria SIRS

- Gorączka lub hipotermia (temperatura ciała $>38.3^{\circ}\text{C}$ lub $<36^{\circ}\text{C}$).
- Tachykardia (akcja serca > 90 uderzeń/min.)
- Tachypnoe (częstość oddechów/praca respiratora > 20 /min.)
lub hiperwentylacja ($\text{Pa CO}_2 < 32$ mmHg)
- Leukocytoza $> 12,0$ G/L lub leukopenia < 4 G/L
lub $> 10\%$ niedojrzałych komórek neutrofilii.

Stosowanie kryteriów SIRS w odniesieniu do chorych takich oddziałów jak chirurgiczne czy OIOM sprawia, iż SIRS jest tam zjawiskiem stosunkowo częstym. W oddziałach chirurgicznych w trakcie intensywnej terapii pooperacyjnej lub w OIOM niejednokrotnie chorzy manifestujący objawy SIRS stanowią, w zależności od ośrodka 52 do 93%. Wśród chorych manifestujących objawy SIRS zakażenie potwierdza się tylko u 25 – 50%. U pozostałych chorych reakcja zapalna wywołana bywa czynnikami nie infekcyjnymi lub nie można ustalić przyczyny zapalenia (7-9).

Zgodnie z zaleceniami ACCP/SCCM u chorych leczonych w OIOM należy podejrzewać sepsę zawsze przy stwierdzeniu takich symptomów jak: gorączka lub hipotermia, niewyjaśniona tachykardia czy tachypnoe, hipoksemia tętnicza, wstrząs o nieznannej przyczynie, zaburzenia świadomości, spadek ciśnienia tętniczego, leukocytoza lub leukopenia, zmiany parametrów funkcji nerek i wątroby o nieznannej etiologii, trombotopenia i/lub DIC. W takim rozumieniu SIRS jest każdorazowo stanem alarmującym,



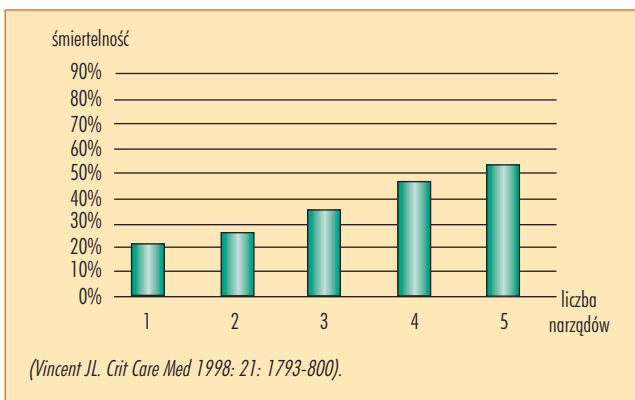
nakazującym wdrożenie procedury potwierdzania lub wykluczenia jego infekcyjnej etiologii, co w konsekwencji poprawia efektywność identyfikacji chorych, u których rozwija się sepsa (3-6).

1.2.2. Sepsa

Zakładając, że podstawową przyczyną wystąpienia SIRS jest zakażenie, to zgodnie z kryteriami ACCP/SCCM stan taki nazywamy sepsą. Tak więc obecnie termin sepsa odnosi się do układowej odpowiedzi zapalnej na infekcję rozpoznanej na podstawie grupy objawów klinicznych, zmian parametrów hemodynamicznych, hematologicznych i biochemicznych. Pomimo tego, że sepsa jest typowym zespołem klinicznym rozpoznawanym w związku z zakażeniem, to należy pamiętać, że infekcja nie ujawnia się w każdym jej przypadku. Potwierdzenie udziału zakażenia w sepsie wymaga przestrzegania precyzyjnie określonych definicji jako kryteriów diagnostycznych zakażeń (definicje klinicznych postaci zakażeń wg CDC – *Centres Disease Control*, definicje zakażenia szpitalnego wg WHO, definicje zakażeń krwi wg *American College of Chest Physicians*) (3-6).

1.2.3. Ciężka sepsa

Sepsa z towarzyszącymi objawami MODS (ang. Multiple Organ Dysfunction Syndrome), czyli zaburzeniami jednego lub więcej ważnych narządów definiowana jest



Ryc. 2. Ciężka sepsa - śmiertelność a liczba uszkodzonych narządów

Tabela 2. Wykładniki ciężkiej sepsy, stosownie do kryteriów ACCP/SCCM (3-6)

Wykładniki ciężkiej sepsy

- zakażenie
- Hipoksemia tętnicza – $\text{PaO}_2 < \text{lub} = 70 \text{ mmHg}$ lub $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < \text{lub} = 250$
- Oliguria – $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ lub $700\text{ml}/24\text{h}$, kreatynina w surowicy $> 2 \times$ górny limit wartości prawidłowych.
- Bilirubina $> 3 \times$ górny limit wartości prawidłowych lub kliniczne objawy żółtaczki lub $\text{INR} > 3,0$
- Kwasica – stężenie mleczanów $> 1.5 \times$ górny limit wartości prawidłowych lub niewyjaśniona kwasica metaboliczna z $\text{pH} < \text{lub} = 7.3$ lub $\text{BE} > \text{lub} = -5\text{mEq/l}$
- Hipotensja – ciśnienie tętnicze skurczowe $< \text{lub} = 90 \text{ mmHg}$ lub średnie $< \text{lub} = 70 \text{ mmHg}$ w czasie o najmniej 1 h pomimo podawania płynów i odpowiedniego stanu nawodnienia.
- Koagulopatia – wydłużenie wskaźnika APTT $> \text{lub} = 20\%$ lub spadek liczby płytek krwi $< 100 \times 10^9/\text{l}$ (lub spadek ilości płytek o 50% w porównaniu do najwyższej wartości stwierdzonej w poprzednich 3 dniach).

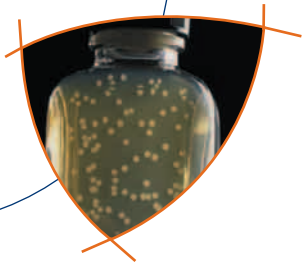
jako ciężka sepsa (tabela 2) (3-6), przy czym niewydolność narządowa musi być wywołana przez samą sepsę. Przyczyną tych zaburzeń jest rozległa uogólniona reakcja zapalna, przeważająca nad fizjologicznymi mechanizmami obronnymi organizmu (6).

Dysfunkcja wielonarządowa najczęściej pogłębia się i przechodzi w zespół niewydolności wielonarządowej (MODS). Najczęstsze zespoły kliniczne:

- płuca – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – ang. *Adult Respiratory Dysfunction Syndrome*)
- nerki – ostra martwica cewek nerkowych
- ośrodkowy układ nerwowy – encefalopatia metaboliczna
- układ krzepnięcia – zespół rozsianego krzepnięcia śródnacyniowego (ang. *Disseminated Intravascular Coagulation – DIC*)
- układ krążenia – hiperdynamiczny spadek ciśnienia krwi
- przewód pokarmowy – porażenie żołądka, niedrożność jelit
- wątroba – ostre niezakaźne zapalenie wątroby
- nadnercza – ostra niewydolność nadnerczy
- mięśnie szkieletowe – rabdomioliza

1.2.4. Wstrząs septyczny

Pojawienie się w przebiegu sepsy (rzadko) lub ciężkiej sepsy głębokich zaburzeń hemodynamicznych (hipotensji tętniczej), opornych na przetaczanie płynów, wymagających zastosowania wazopresorów (katecholamin), pozwala na rozpoznanie wstrząsu



septycznego (3-6). W USA najczęściej izolowanymi patogenami w przypadkach wstrząsu septycznego, jak również ciężkiej sepsy są szczepy G- (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*), gronkowce (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) oraz *Enterococcus* (1). W Polsce, na podstawie internetowej rejestracji przypadków ciężkiej sepsy, podobnie najczęstszym czynnikiem chorobotwórczym są bakterie G- (48%) a w następnej kolejności bakterie G+ (43%) i grzyby (21%) (2).

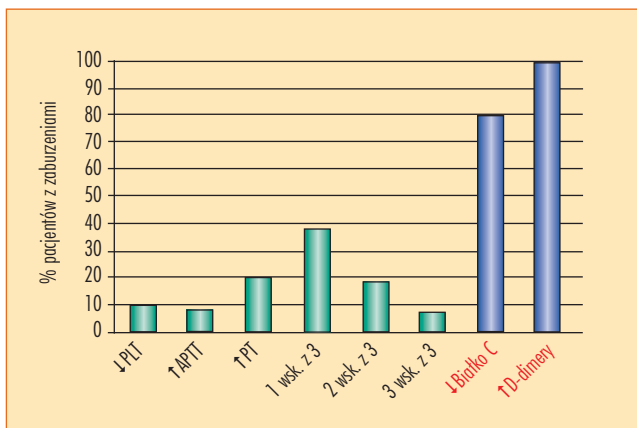
1.3. Patofizjologia sepsy

Definicję z 1992 roku jak i obecne podejście do problemu sepsy wynikają z ogólnej zgodności, co do udziału odpowiedzi zapalnej w patofizjologii tego zespołu chorobowego. Nie samo zakażenie bowiem, ale reakcja układu immunologicznego prowadzi do stanów klinicznych obserwowanych w przebiegu sepsy. Obecność zjadliwych drobnoustrojów i ich produktów metabolizmu powoduje eskalację odpowiedzi immunologicznej, aż do paraliżu immunologicznego, co w efekcie może prowadzić do niewydolności wielonarządowej, wstrząsu a niekiedy śmierci. (6,10). Stąd w konsekwencji uważa się, iż elementem efektywnego leczenia sepsy powinna być między innymi interwencja na poziomie kaskady reakcji zapalnej. Dziś jest już wiadomo, iż powodzenie takiego postępowania uzależnione jest od stanu układu immunologicznego chorego w momencie odpowiedzi na zakażenie.

Zakażenie w ustroju rozpoczyna się w chwili, gdy mikroorganizm przekroczy bariery ochronne gospodarza – błony śluzowe lub skórę. W zależności od wirulencji mikroorganizmu, immunokompetencji chorego oraz jego lokalnych sił obronnych dochodzi (lub nie) do inwazji mikroorganizmów do łożyska naczyniowego. Toksyczne produkty metabolizmu drobnoustrojów obecne w krążeniu aktywują system obrony gospodarza; są to m. in. czynniki osoczowe (układ krzepnięcia, dopełniacza) oraz elementy komórkowe (neutrofile, monocyty, makrofagi, śródbłonek). Pobudzone komórki produkują potencjalnie toksyczne mediatory (TNF- α , IL-1, kininy, eikozanoidy, czynnik aktywujący płytki – PAF, tlenek azotu), które wzmacniają odpowiedź zapalną (11-14).

Rozwój odpowiedzi zapalnej (10-18) regulują mediatory reakcji zapalnej: cytokiny pro- i przeciwzapalne (w tym chemokiny, interleukiny, głównie IL-6 i IL-1, TNF- α), produkty układów enzymatycznych osocza, w tym układów krzepnięcia, fibrynolizy, kinin i dopełniacza (20, 21), produkty komórek pomocniczych – eikozanoidy (22, 23), które są metabolitami kwasu arachidonowego (prostaglandyny, tromboksan i leukotrieny).

Wszystkie organizmy inwazyjne posiadają cząsteczki zdolne do indukowania syntezy cytokin z makrofagów i innych komórek obronnych. Do najsilniejszych skład-



Ryc. 3. Zaburzenia wskaźników krzepnięcia w sepsie

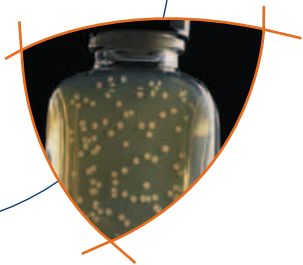
ników drobnoustrojów wywołujących ten efekt należy endotoksyna. Jest to lipopolisacharyd (LPS) uwalniany z chwilą rozpadu komórki bakterii G- i toksyczny dla ustroju. Z kolei głównym mediatorem uwalnianym przyżyciowo przez komórkę bakterii G+ jest egzotoksyna, jakkolwiek uogólniony odczyn zapalny może zostać wywołany również przez elementy jej ściany komórkowej (peptydoglikany, kwas teichojowy).

Opisane efekty biologiczne wywołują określone objawy kliniczne, z których do głównych zalicza się reakcję ostrej fazy, początkowo z objawami miejscowymi, a potem uogólnionymi. Mechanizm tej reakcji jest dobrze poznany, jej celem jest przywrócenie zaburzonej homeostazy (17, 19). Reakcja ostrej fazy manifestuje wzrost stężeń białek ostrej fazy we krwi (z klinicznie najbardziej użytecznymi białkami: C-reaktywnym – CRP i amyloidowym A – SAA).

Wymienione wcześniej mediatory nie wyczerpują listy aktywnych biologicznie związków reakcji zapalnej. Znane są także prozapalne właściwości katecholamin, endogennych opioidów, histaminy, kortyzolu, reaktywnych form tlenowych, ACTH, produktów degradacji fibrynogenu i innych. Zasadniczymi efektami biologicznymi reakcji zapalnej, jako formy odpowiedzi organizmu na czynnik uszkodzający, mogą być zarówno procesy naprawcze, odtwórcze, jak śmierć komórki. Istota tkwi w tym, że nadmierna reakcja zapalna, jak to ma miejsce w ciężkiej sepsie, sama aktywuje rozwój zapalenia i sama w sobie staje się czynnikiem uszkodzającym, prowadząc do rozległego i postępującego uszkodzenia tkanek i narządów (6, 14). Zachodzi wówczas zjawisko samozagłady chorego.

1.4. Nowy system definiowania sepsy PIRO

Aktualnie stosowane kryteria SIRS, który, jak już opisano, stanowi jeden z dwóch warunków rozpoznania sepsy, w sposób niezadowalający określają stan aktualnej odpowiedzi immunologicznej organizmu, zarówno pod kątem laboratoryjnym jak i klinicznym. Kryteria są niespecyficzne, mogą być łatwo spełnione (częstoskurcz, przyspieszony oddech), jak również niespełnione, mimo istniejącej sepsy (gorączka, leukocytoza). Drugie



kryterium sepsy określane jako klinicznie potwierdzona infekcja, zawiera element niepewności – fałszywie ujemne lub fałszywie dodatnie wyniki posiewów mikrobiologicznych. Przekłada się to na trudności w odróżnieniu takich stanów jak kolonizacja, zakażenie, rodząc w efekcie niepewność w ocenie stanu klinicznego chorego. Dotychczas stosowane w OIOM systemy (skale) oceny stanu klinicznego i prognozowania ryzyka zgonu chorych (systemy punktowe takie jak APACHE II czy SOFA) są przedmiotem nieustającej dyskusji co do ich wiarygodności i w efekcie użyteczności klinicznej.

Skalę APACHE II stworzono dla lekarzy w celu prowadzenia oceny ciężkości chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii. 3 elementy skali:

1. **Ocena parametrów fizjologicznych** (*Acute Physiology Score*) – pomiary 12 wskaźników w ciągu pierwszych 24 h na OIOM. Za każdy patologiczny stan daje się od 0 do 4 pkt. Elementy oceniane: temp. ciała, ciśnienie tętn., częstość akcji serca, oddechów, pO_2 , pH krwi tętniczej, HCO_3^- , K^+ , Na^+ , kreatynina w surowicy, liczba krwinek białych i hematokryt. Suma – do 48 pkt (np. za temp. ciała $>41^{\circ}C$ i $<29,9^{\circ}C$ = 4 pkt, za K^+ w surowicy ≥ 7 mmol/l i $<2,5$ – 4 pkt, 6-6,9 i 2,5-2,9 – 3 pkt, 3,5-5,4 – 0 pkt...).
2. **Wiek chorego**. Pacjentom >44 lat dodaje się 0 – 6 pkt np. w wieku 55-64 3 pkt, ale >75 – 6 pkt.
3. **Choroby przewlekłe**. dodaje się punkty chorym z ciężkimi i przewlekłymi zaburzeniami czynności narządów serca, płuc, nerek, wątroby i układu immunologicznego (np. marskość wątroby, przewlekłe dializowania – 5 pkt. Dodatkowo za zabieg chirurgiczny nagły dodaje się 5 pkt, a 2 pkt za zabieg planowy).

Suma punktów świadczy o ciężkości choroby. Np. suma 20-24 pkt daje wskaźnik śmiertelności szpitalnej u nieoperowanych ~40%, u operowanych ~30%, zaś ≥ 35 pkt odpowiednio 82 i 87%

Ograniczenia: ocena stanu chorych oparzonych oraz po zabiegach chirurgicznych z krążeniem pozaustrojowym. Nie uwzględnia stosowania wielu leków, np. p/gorączkowych, niedożywienia i wyniszczenia.

Ryc. 4. Skala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)

Dla zminimalizowania strat społecznych i ekonomicznych wynikających z problemu sepsy niezbędne jest wdrożenie lepszej (dokładniejszej) i szybszej jej diagnostyki oraz stworzenie systemu umożliwiającego dokonanie szybkiej i wiarygodnej kwalifikacji chorych w zależności od stopnia ciężkości choroby oraz w zależności od stopnia wzrastającego ryzyka śmierci.

Skala SOFA jest **najczęściej stosowaną**, poza APACHE 2, skalą w ocenie sepsy.

Stąd początkowa nazwa: *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (ocena niewydolności narządów w sepsie), dziś zastosowanie jej jest szersze: *Sequential Organ Failure Assessment* (sekwencyjna ocena niewydolności narządów).

Ocena, OPARTA NA SYSTEMIE SCORE, obejmuje 6 najbardziej istotnych układów w skali 1 – 4: (**nerwowy** – skala Glasgow, **krążenia** – tętno, ciśnienie, **moczowy** – kreatynina, **oddechowy** – parametry tlenowe np. pO_2 , **krwiotwórczy** – liczba płytek krwi, **wątrobę** – stężenie bilirubiny).

Prowadzi się:

- Ocenę w 1. dniu hospitalizacji (DAY 1 SOFA);
- Średnią ocenę podczas pobytu w OIOM (MEAN SOFA);
- Najwyższą dzienną ocenę podczas pobytu w OIOM (MAXIMUM SOFA);
- DELTA SOFA = MAXIMUM SOFA + DAY 1 SOFA

Ryc. 5. Skala SOFA

Zamysłem projektu nowego podejścia do sepsy – **PIRO** (*Predisposition, Infection/Insult, Response, Organ dysfunction*) jest stworzenie bardziej obiektywnego, mierzalnego systemu oceny stanu klinicznego chorego podejrzanego o sepsę (6).

Założenie: system rozpoznawania musi być bardziej obiektywny (oznaczalny)

- P** = Predyspozycje
⇒ polimorfizm genetyczny
- I** = Infekcja
⇒ wykrywanie bakterii (PCR, posiew)
- R** = Odpowiedź na zakażenie (**R**esponse)
⇒ oznaczanie biomarkera (np. PCT lub IL-6)
- O** = Uszkodzenie narządów (**O**rgan dysfunction)
⇒ dynamiczne oznaczanie odpowiedzi komórkowej (np. określanie apoptozy)

PCT jest jednym z obiecujących markerów potwierdzenia sepsy wg nowych założeń.

(*Crit Care Med* 2003, 31(4): 1259-1256; *Crit Care* 2003, 7(3): 256-259)

Ryc. 6. Wypracowanie decyzji: SIRS czy sepsa?

Nowy system PIRO stwarza następujące możliwości:

- Wczesnej / poprawnej diagnozy stanu chorego / ciężkości choroby
- Identyfikacji chorych, którzy potrzebują specyficznego monitoringu i wsparcia (pacjenci ze wzrastającym ryzykiem zgonu)
- Identyfikacji chorych, którzy mogą skorzystać na zastosowaniu specyficznego nowoczesnej terapii. W tym względzie w 2002 roku w USA został zarejestrowany lek Xigris (Eli Lilly) będący rekombinowanym ludzkim aktywowanym białkiem C (drotrecogin alfa [activated] – DAA). Poprzedzające rejestrację badania kliniczne z zastosowaniem DAA wykazały redukcję śmiertelności w grupie chorych z ciężką



sepsą, obciążonych wysokim ryzykiem zgonu. Efektywność terapii DAA uzależniona jest od stopnia ciężkości stanu klinicznego chorego. Wskazaniem do zastosowania DAA jest stwierdzenie u chorego ciężkiej sepsy z rozwiniętym zespołem niewydolności wielonarządowej (dysfunkcja dwóch lub więcej narządów) mimo standardowego postępowania terapeutycznego bądź uzyskanie wartości 25 lub wyższej w ocenie stanu klinicznego chorego z zastosowaniem skali punktowej APACHE II. Terapia DAA u chorych z ciężką sepsą z dysfunkcją pojedynczego narządu lub wynikiem poniżej 25 punktów w skali APACHE II bywa zazwyczaj przerywana z powodu braku efektywności leczenia. Precyzyjne ustalenie momentu włączenia DAA dla uzyskania optymalnej efektywności terapii stanowi problem złożony (24).

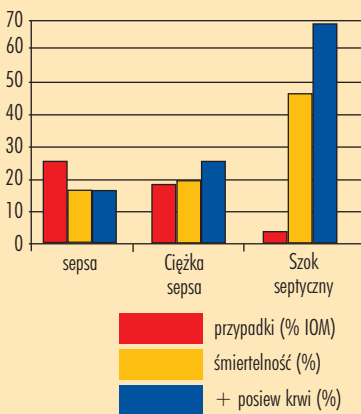
Nowoczesne parametry laboratoryjne niosą ze sobą nowe możliwości pozyskania informacji o stanie chorego.

Wczesne rozpoznanie kaskady sepsy, tj.:

1. wykazanie dodatniego posiewu krwi i tym samym potwierdzenia infekcji układowej
2. zróżnicowania etiologii nieinfekcyjnej SIRS i infekcyjnej w sepsie

są elementami najwyższej wagi!

Niesie to za sobą ogromne konsekwencje dla dalszego (efektywnego) leczenia i rokowania!



MS Rangel-Frausto et al. JAMA 1995 273 117-23

Ryc. 7. Od SIRS do sepsy i szoku septycznego

1.5 Użyteczność kliniczna markerów zapalenia w rozpoznawaniu sepsy.

Wobec mało charakterystycznych objawów klinicznych SIRS, zwłaszcza w początkowej fazie tego zespołu, (zmiana temperatury ciała, częstości tętna, oddechów, miejscowe objawy zakażenia), duże zastosowanie znajdują badania laboratoryjne określające aktualny stan odpowiedzi immunologicznej organizmu. Od dawna za typowe wykładniki reakcji zapalnej uznaje się podwyższenie temperatury ciała, szybkość opadania krwinek czerwonych, liczbę krwinek białych, a od kilkunastu lat również wzrost stężeń cytokin prozapalnych (IL-6, IL-1, TNF- α) i białek ostrej fazy we krwi (CRP, SAA). Dodatkowo wymienione wskaźniki nie są specyficznymi wskaźnikami ani zapalenia ani zakażenia, ponieważ ich wzrost może być spowodowany przez różne inne czynniki patogenne, w tym przez sam uraz, np. operacyjny. W uogólnionych zakażeniach bakteryjnych towarzyszących sepsie wszystkie wymienione wskaźniki cechuje dynamika podobna do tej charakteryzującej ogólnoustrojowy proces zapalny przebiegający bez infekcji. Żaden, więc z powyższych parametrów nie jest swoisty dla infekcji bakteryjnej, a więc klinicznie nieprzydatny do różnicowania SIRS i sepsy.

Laboratoryjne wskaźniki stanu uogólnionego stanu zapalnego, ujęte w ryc. 8, są więc mało przydatne do rozpoznawania sepsy, mogą być jednak wykorzystane do monitorowania przebiegu choroby, w tym do oceny skuteczności terapii.

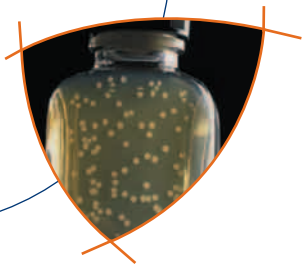
- ✓ **Badania hematologiczne:** OB, morfologia krwi (liczba krwinek białych, wzór odsetkowy, przesunięcie w lewo)
- ✓ **Badania biochemiczne:** białka ostrej fazy (CRP, SAA, AAT, AAG, HPT i inne), elasaza, cytokiny prozapalne (IL-6, IL-1, TNF- α , INF i inne), selektyny (E, L i P), synteza NO (INOS), czynniki krzepnięcia (D-dimer, endogenne aktywowane białko C (APC), czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik tkankowy (TF), wskaźniki specyficzne (np. RF, enzymy w ozt).

Wskaźniki powyższe nie są przydatne w różnicowaniu stanów zapalnych i infekcyjnych oraz różnicowaniu SIRS i sepsy!

Ryc. 8. Diagnostyka laboratoryjna w układowych stanach zapalnych

1.6 Cechy dobrego markera infekcji i różnicowania zespołu SIRS i sepsy

Podjęmowane są próby znalezienia nowych, wysoce swoistych parametrów, które ułatwiłyby zarówno wykrywanie sepsy w przebiegu SIRS, a tym samym różnicowanie uogólnionych stanów zapalnych (SIRS) od zakażeń bakteryjnych, wirusowych czy grzybiczych. Poszukuje się więc markera różnicującego SIRS i sepsę, spełniającego



rozliczne wymagania zarówno kliniczne jak i analityczne. Najważniejsze cechy takiego markera to:

1. Wysoka (absolutna) swoistość w stosunku do zakażeń bakteryjnych, czyli niewrażliwość na inne bodźce prozapalne.
2. Wysoka czułość. Marker taki nie powinien być wykrywalny w surowicy osób zdrowych oraz u chorych bez zakażenia bakteryjnego, co zapewniłoby wysoką czułość diagnostyczną wykrywania zakażeń.
3. Duża dynamika wzrostu/spadku stężeń we krwi w zakażeniach (oznaczenia wykonywane w surowicy lub w osoczu), przy okresie półtrwania rzędu 1 – 3 doby, zapewniającym możliwość wykorzystania oznaczeń zarówno we wczesnej diagnostyce, jak i monitorowaniu przebiegu i leczenia infekcji bakteryjnych.
4. Dobra korelacja ze stopniem uogólnionego zakażenia bakteryjnego umożliwiająca ocenę ciężkości, rokowanie przebiegu choroby, prognozowanie ryzyka zgonu.
5. Wysoka stabilność w surowicy przechowywanej w odpowiednich warunkach a oznaczenie ilościowe łatwe, szybkie oraz ekonomiczne.

Marker taki poprawiłby efektywność procesu postępowania terapeutycznego, a w konsekwencji przyniósłby wymierne korzyści ekonomiczne i społeczne.

Lata dziewięćdziesiąte ubiegłego wieku zaowocowały bogatym dorobkiem naukowym, obejmującym kilkaset pozycji światowej literatury medycznej, poświęconych nowemu parametrowi diagnostycznemu prokalcytoninie (PCT)

2. Prokalcytonina (PCT)

2.1. Struktura prokalcytoniny

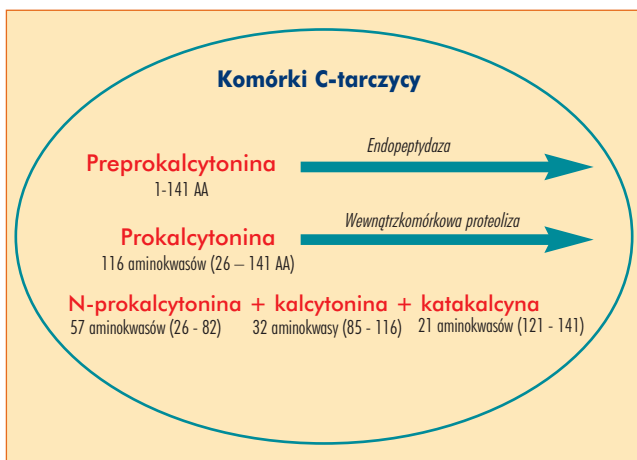
Prokalcytonina (PCT) jest polipeptydem zbudowanym ze 116 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 13 kDa i jest syntetyzowana u zdrowego człowieka w małych ilościach. Okres półtrwania *in vivo* wynosi wg różnych autorów w granicach od 20 do 24h (25, 26, 27). Sekwencja aminokwasów PCT jest identyczna jak prohormonu kalcytoniny. Zawiera sekwencje kalcytoniny przy pozycji od 60 do 91 aminokwasu. Odcinek I do 57 aminokwasu łańcucha PCT to tzw. N-Prokalcytonina (N-ProCT) zaczynająca się grupą aminową – NH₂. Od 96 do 116 aminokwasu znajduje się sekwencja C-prokalcytoniny (C-ProCT) zwanej także katakalcyną, kończąca się grupą karboksylową –COOH. Aminokwasy 58, 59 oraz 92 – 95 tworzą tzw. sekwencje znaczące,

oddzielające się w czasie rozpadu łańcucha polipeptydowego (27-29).

Ostatnie badania wykazały, iż PCT wytwarzana przez chorych na sepsę zbudowana jest ze 114 aminokwasów (PCT 3-116), brak jest N-końcowego dipeptydu.

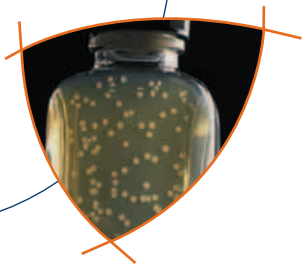
2.2. Biosynteza prokalcytoniny

U zdrowych osób, PCT syntetyzowana jest jako prohormon kalcytoniny (ryc. 9). Obecnie opisywane są cztery geny z sekwencją nukleotydów powiązanych ze strukturą kalcytoniny: CALC-I, CALC-II, CALC-III, CALC-IV.



Ryc. 9. Synteza prokalcytoniny w warunkach zdrowia

Za syntezę kalcytoniny i jej peptydów prekursorowych odpowiada gen CALC-I zbudowany z sześciu eksonów. Daje on początek dwóm typom mRNA zawierającym produkty transkrypcji różnych eksonów, kodującym odmienne peptydy prekursorowe – prekursor kalcytoniny I i II oraz prekursor CGRP-I (ang. calcitonin-gene-related peptide). Gen CALC-II strukturalnie zbliżony do CALC-I, także zawierający sześć eksonów podlega transkrypcji do mRNA kodującego tylko prekursor CGRP-II. Po transkrypcji genu CALC-I pierwotna kopia przetwarzana jest do mRNA kodującego łańcuch polipeptydowy zbudowany ze 141 aminokwasów o masie cząsteczkowej w przybliżeniu 16 kDa (preprokalcytonina). Preprokalcytonina zawiera sekwencję sygnałową (1-25 aminokwasów), N-końcowy region PCT, sekwencję kalcytoniny oraz C-końcowy region PCT – katakalcyne. Sekwencja pierwszych 25 aminokwasów preprokalcytoniny odszczepiana jest pod wpływem działania endopeptydazy, dochodzi do rozszczepienia wiązania Ala25-Ala26, a pozostające białko stanowi PCT (116 aminokwasów). Aminokwas 58, 59 (lizyna-arginina) oraz 92-95 (glicyna-lizyna-lizyna-arginina) tworzą tzw. sekwencje znaczące. Sekwencje te są sekwencjami sygnałowymi specyficznej proteolizy, dokonującej się pod wpływem enzymu konwertazy prohormonu, w wyniku

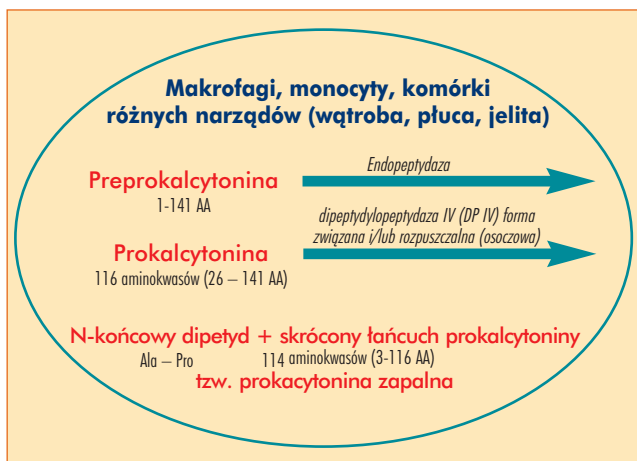


czego powstają główne produkty rozpadu PCT: N-ProCT (57 aminokwasów), kalcytonina (32 aminokwasów) i katakalcytonina (21 aminokwasów) (27-29).

2.3. Miejsce syntezy

U zdrowych osób prokalcytonina wytwarzana jest przez komórki C tarczycy po procesie specyficznej, wewnątrzkomórkowej proteolizy jako prohormon kalcytoniny. Sama prokalcytonina nie wykazuje żadnej aktywności hormonalnej, jej stężenie w surowicy krwi jest niezależne od zapotrzebowania i zawartości kalcytoniny (27-29). Tarczyca nie jest jedynym miejscem syntezy PCT. Dowodzi tego wzrost stężenia PCT, związany z zakażeniem bakteryjnym u pacjentów po tyreidektomii (32).

Obserwacje te, jak i badania innych autorów (30, 31, 33, 37) pozwalają domniemywać, iż w przebiegu reakcji zapalnej PCT syntetyzowana jest przez inne komórki niż komórki C-tarczycy lub syntetyzowana jest w formie polipeptydu o innej budowie, który nie ulega przekształceniu w hormonalnie czynną kalcytoninę. Wydaje się, że tzw. prokalcytonina zapalna PCT, zbudowana ze 114 aminokwasów (-116), jest wynikiem hydrolizy PCT (1-116) pod wpływem enzymu dipeptydylopeptydazy IV – DP IV (ang. *dipeptidyl peptidase IV*) (ryc. 10). DP IV jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 110 kDa, katalizuje uwolnienie N-terminalnego dipeptydu z oligo- i polipeptydów. Enzym ten związany jest z powierzchnią komórek śródbłonna oraz



Ryc. 10. Synteza prokalcytoniny zapalnej w przebiegu sepsy

występuje w rozpuszczalnej formie w osoczu. Autorzy prac uważają, iż obserwacja ta może mieć znaczenie dla dalszych prac nad rolą PCT w przebiegu sepsy (30, 31).

Obecnie uważa się, że prokalcytonina zapalna syntetyzowana jest najprawdopodobniej w komórkach neuroendokrynych, płuc, jelit, trzustki, w komórkach krwi obwodowej – monocytach, granulocytach i limfocytach (33, 37). Miejsce wytwarzania PCT, uwalnianej w trakcie reakcji zapalnej nie jest, jak na razie, precyzyjnie określone. Dotychczasowe badania dowodzą znacznego różnicowania ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę PCT w poszczególnych tkankach i narządach (jądro, płuco, prostata, nerka, jelito cienkie) (37).

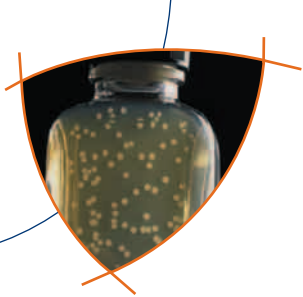
W warunkach doświadczalnych udowodniono, że uwalnianie PCT jest indukowane przez toksyny bakteryjne. Po podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom endotoksyny bakterii *Escherichia coli* w dawce 4 ng/kg m. c. po upływie 3-4 h od wstrzyknięcia stwierdzono wzrost stężenia PCT w surowicy. PCT osiąga wysokie stężenia po około 6-8 h, a podwyższone jej stężenie utrzymuje się, przez co najmniej 24 h. TNF- α i IL-6 osiągają maksymalne stężenie we krwi odpowiednio po 2 i 3h. Ich stężenie powraca do wartości wyjściowych szybko, odpowiednio po 6 i 8h. W badaniu nie zaobserwowano towarzyszącemu zwiększonym stężeniom PCT wzrostu stężeń kalcytoniny, katakalcyliny czy N-prokalcytoniny (26). Wzrost stężeń PCT poprzedzał wyrzut IL-6 i TNF- α . Obserwowano również wzrost stężeń PCT po stymulacji IL-2. Takie zjawiska mogą sugerować pośrednictwo cytokin stanu zapalnego w indukcji syntezy PCT.

Koncepcja, sugerująca mechanizm uwalniania PCT przez cytokiny, ma jednak pewne słabe strony (26). W doświadczalnym modelu sepsy wywołanej u pawianów podaniem żywego szczepu *Escherichia coli* nie zaobserwowano różnicy wartości stężeń PCT między grupą zwierząt, którym podano ludzkie przeciwciała anty TNF- α a grupą zwierząt z placebo (34). Ponadto jest znany fakt, że TNF- α , często uważany za główny mediator w rozwoju sepsy, jest wykrywany we krwi również i w innych stanach o etiologii nieinfekcyjnej. Mechanizmy wzbudzania syntezy PCT, jak i jej funkcja w przebiegu procesu zapalnego są do dziś problemami wymagającymi dalszych badań. W jednej z prac doświadczalnych zaobserwowano, iż PCT może pośrednio, poprzez zmniejszenie ekspresji takich cytokin jak IL-6 i TNF- α , wpływać na zmniejszenie syntezy tlenku azotu (NO). Wzmoczone wytwarzanie NO prowadzącego do hipotensji, odgrywa znaczącą rolę w patomechanizmie wstrząsu septycznego. Hamujący wpływ podwyższonych stężeń PCT na wytwarzanie indukowalnej syntazy NO obserwowano *in vitro*, w hodowlach komórek mięśniówki gładkiej. Rola tego mechanizmu w warunkach *in vivo* jest niepewna (35).

2.4. Efektywność diagnostyczna PCT.

Dyskutując na temat swoistości i czułości oznaczeń PCT w odniesieniu do zakażeń bakteryjnych należy ponownie odwołać się do zagadnień miejsca i mechanizmów wzbudzania jej syntezy.

Przy zastosowaniu metod immunoluminometrycznych oznaczania, stężenia PCT w surowicy ludzi zdrowych są zwykle poniżej granicy wykrywalności (< 0.1 ng/ml) (36). Snider i wsp. (27) oznaczając stężenia kalcytoniny i aminoPCT



(nPCT), stanowiącego część cząsteczki PCT u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi, z SIRS/sepsą oraz w grupie kontrolnej obserwowali w grupie SIRS/sepsa podwyższone wartości nPCT przy prawidłowych stężeniach kalcytoniny. Odmienne u chorych z nowotworami zaznaczyły się wysokie poziomy wszystkich powyższych peptydów. W grupie kontrolnej stężenia kalcytoniny kształtowały się w zakresie wartości prawidłowych, natomiast nPCT na granicy wykrywalności.

Badania kliniczne dokumentują, iż obwodowa kolonizacja lub miejscowa infekcja bakteryjna nie powodują wzrostu PCT albo przebiegają z umiarkowanie podwyższonym stężeniem PCT w surowicy, ale istotnie różniącym się w odniesieniu do osób zdrowych (38, 39). W badaniu oceniającym wartości stężeń PCT w miejscowych zakażeniach bakteryjnych, mediany stężeń w grupie chorych, u których wystąpiło zakażenie, były istotnie wyższe w porównaniu do grupy osób zdrowych ($p < 0,0001$). Dla stężenia 50 ng/L, jako wartości decyzyjnej, uzyskano czułość i swoistość odpowiednio na poziomie 77,8% i 98,5%, wartości predykcyjne dodatnie i ujemne wynosiły odpowiednio 97,7% i 84,9% (39).

Przekonanie o możliwości wykorzystania PCT w diagnozowaniu różnicowaniu stanów klinicznych indukowanych infekcją bakteryjną wynika z badań klinicznych potwierdzających niewrażliwość, bądź niewielką wrażliwość PCT na bodźce prozapalne inne niż zakażenie bakteryjne. Meisner i wsp. (40) badali stężenie PCT w surowicy u chorych po różnego typu zabiegach chirurgicznych w okresie pooperacyjnym przebiegającym bez powikłań (obserwacja do 5. dnia po zabiegu). W zależności od rodzaju zabiegu chorych zakwalifikowano do kilku grup: grupa 1. ($n = 37$) – zabiegi przepukliny pachwinowej, endoprotezowanie stawu biodrowego, tyroidektomie, zabiegi na obwodowych naczyniach, grupa 2. ($n = 11$) – cholecysektomie, grupa 3. ($n = 22$) – zabiegi typu resekcji okrężnicy, esicy, odbytnicy żołądka, grupa 4. ($n = 16$) – rozległe zabiegi na jamie brzusznej – resekcja przełyku, operacja Whipplea, zabiegi na dużych naczyniach, grupa 5. ($n = 32$) – zabiegi kardiologiczne. W żadnej z badanych grup mediany stężeń PCT nie przekraczały wartości 2 ng/ml. Zaobserwowano podwyższone stężenia PCT rzędu nawet 5 ng/ml, ale przy przebiegu pooperacyjnym niepowikłanym zakażeniem bakteryjnym stężenia PCT sukcesywnie malały powracając w granicach 5. doby do zakresu wartości prawidłowych.

Wyniki prac podejmujących próby wykorzystania oznaczeń PCT w różnicowaniu etiologii bakteryjnej z innymi czynnikami etiologicznymi w takich chorobach jak ostry ARDS (40), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (42), ostre zapalenie trzustki (43), czy w różnicowaniu reakcji odrzucenia przeszczepu (44) lub zaostrzeń schorzeń o podłożu autoimmunologicznym (45) z nadkażeniem bakteryjnym, zdają się potwierdzać wysoką swoistość PCT w odniesieniu do zakażeń bakteryjnych przy niewielkiej

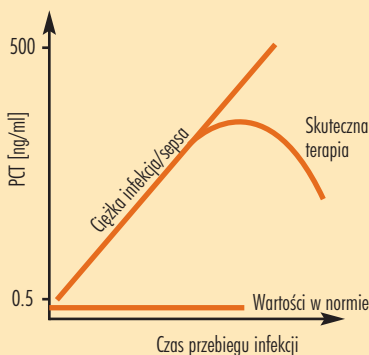
wrażliwości na inne bodźce prozapalne.

Prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenia PCT we krwi obserwowane są również w SIRS o etiologii nieinfekcyjnej (niebakteryjnej, niegrzybiczej) czy nie powikłanym infekcją. W wielu badaniach grupę badaną stanowili pacjenci po zabiegach kardiochirurgicznych (40, 44, 46, 47). Zabieg kardiochirurgiczny inicjuje krótkotrwałą, przebiegającą aseptycznie, uogólnioną reakcję zapalną, bez towarzyszącej niewydolności wielonarządowej. Dochodzi do aktywacji leukocytów i komórek endotelium, czemu towarzyszy produkcja cytokin, białek ostrej fazy, prostaglandyn oraz reaktywnych form tlenowych i innych mediatorów zapalenia we krwi i tkankach.

U chorych z SIRS bez zakażenia po pomostowaniu naczyń stężenie PCT nie przekraczało $0,7 \pm 0,4$ ng/ml (46). W innej pracy (47) u chorych po pomostowaniu naczyń wieńcowych, u których nie dołączyły się powikłania septyczne, maksymalne średnie stężenie PCT w okresie pozabiegowym wynosiło $0,41 \pm 0,36$ ng/ml. W obu więc przypadkach było w pobliżu zakresu prawidłowego.

W badaniu przeprowadzonym wśród ostro gorączkujących chorych postawiono sobie za cel określenie mocy diagnostycznej niskich wartości stężeń PCT w wykluczeniu bakteriemii. Istotnie wyższe poziomy PCT zaobserwowano w grupie chorych z epizodami bakteriemii ($p < 0,001$). Dla przyjętej wartości odcinającej dla PCT 0,4 ng/ml uzyskano wartość predykcyjną wyniku ujemnego 98,8%, zaś pole powierzchni pod krzywą ROC wynosiło 0,83 (48).

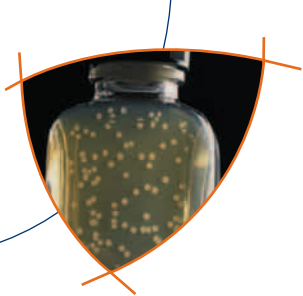
Aktualnie PCT uważa się za wysoce użyteczny wskaźnik diagnostyczny zakażenia bakteryjnego, czego dowodzą dotychczasowe badania doświadczalne jak i kliniczne. Nie bez znaczenia dla czułości oznaczeń PCT pozostaje obserwowana w przebiegu zakażeń bakteryjnych duża dynamika wzrostu stężeń tego parametru już w pierwszych godzinach choroby, z odnotowanym przyrostem stężeń rzędu 50 ng/ml na godzinę (49).



Zastosowanie:

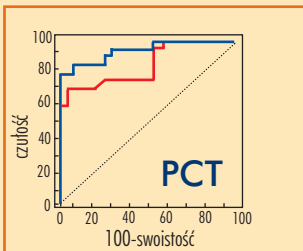
- Wczesna diagnostyka ciężkich infekcji bakteryjnych i posocznicy
- Monitorowanie przebiegu choroby i terapii
- Diagnostyka różnicowa etiologii choroby

Ryc. 11. Dynamika PCT

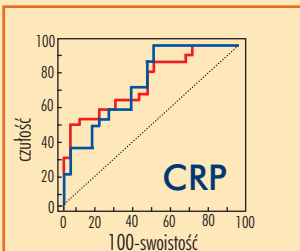


W świetle dotychczasowych badań można założyć, iż niskie stężenia PCT są wysoce wiarygodnym markerem wykluczającym bakteryjną etiologię ostrych uogólnionych stanów zapalnych. Nasuwa się jednocześnie spostrzeżenie, iż PCT zdaje się być mało przydatnym parametrem monitorującym, jak i nie korelującym z intensywnością odpowiedzi zapalnej w tych przypadkach, gdzie reakcja zapalna nie jest inicjowana przez infekcję bakteryjną. Przykładem może być praca porównująca użyteczność kliniczną SAA, CRP i PCT dla oceny ciężkości przebiegu ostrego zapalenia trzustki (ożt). Efektywność, jako procent poprawnych kwalifikacji chorych do grupy z ciężkim ożt, była znacząco wyższa dla CRP i SAA niż PCT (odpowiednio 77.6%, 72.4%, 58.2%). Analizę statystyczną przeprowadzono jednak bez próby wyodrębnienia grupy chorych z powikłaniami septycznymi (50). W odniesieniu do chorych na septyczną martwicę trzustki w przebiegu ożt, PCT postrzegane jest jako doskonały marker diagnozujący, różnicujący postacie martwicę, jałową i obrzękową ostrego zapalenia trzustki, przewyższający w tym względzie czułością i swoistością białka ostrej fazy czy cytokiny (43, 51). W jednej z prac efektywność, jako odsetek poprawnych kwalifikacji w różnicowaniu przedoperacyjnym martwicy septycznej trzustki z jałową w przebiegu ożt, wynosiła odpowiednio 84% dla biopsji aspiracyjnej, 87% dla PCT i 68% dla IL-8. Stężenia PCT powyżej 1,8 ng/ml prognozowały z dwudniowym wyprzedzeniem rozwiniecie się septycznej martwicy trzustki z czułością 91% i swoistością 92% (43).

Swoistość podwyższonych stężeń PCT w stosunku do zakażeń bakteryjnych ma jednak pewne ograniczenia. Znamienne podwyższone stężenia PCT obserwowano bowiem także w przebiegu malarii (52, 53). Ostatnie badania dokumentują wzrost stężeń PCT w przebiegu nie powikłanej malarii. Badania przeprowadzono u 25 chorych z rozpoznaną malarią, spowodowaną przez *Plasmodium falciparum*. Chorzy ci nie stosowali profilaktycznie żadnych preparatów przeciwmalarycznych. U 18 badanych już na wstępie średnie stężenie PCT w surowicy wynosiło 3.0 ng/ml, +/- 4.6 ng/ml (średnia, odchylenie standardowe) z zakresem stężeń 0.1 – 19.7 ng/ml. Stężenia PCT wydawały się korelować z parazytamią i okresem trwania choroby (53). Podwyższone wartości stężeń obserwowano także w układowych zakażeniach grzybiczych (54, 55). Prac dokumentujących dynamikę stężeń PCT we krwi w zakażeniach grzybiczych jest jednak niewiele, odnotowane zaś w tych przypadkach podwyższone stężenia PCT w surowicy mogą być związane z translokacją toksyn bakteryjnych z przewodu pokarmowego lub współistniejącym zakażeniem bakteryjnym. Uzyskiwane stosunkowo niskie stężenia PCT układowych grzybicach nakazywałyby podjęcie próby oceny mocy diagnostycznej PCT w różnicowaniu układowych zakażeń bakteryjnych i grzybiczych. Obserwowane zjawisko indukowania syntezy PCT u chorych w zakażeniach grzybiczych nie jest w pełni potwierdzone i wymaga dalszych badań.



- PCT 1. doba – limit odcięcia 1.85 ng/ml, pROC=0,847, SE=0,062
- PCT 2. doba – limit odcięcia 2.11 ng/ml, pROC=0,942, SE=0,039



- CRP 1. doba – limit odcięcia 186.4 ng/ml, pROC=0,779, SE=0,072
- CRP 2. doba – limit odcięcia 101 ng/ml, pROC=0,771, SE=0,073

Szablewski M, Paradowski M i inni. Ocena użyteczności klinicznej prokalcytoniny (PCT) i wybranych białek ostrej fazy w diagnozowaniu i różnicowaniu SIRS i sepsy. (Praca w druku).

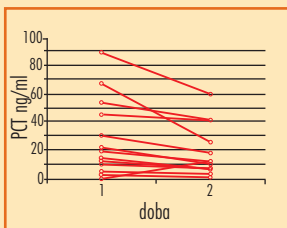
Ryc. 12. Statystyczna ocena mocy diagnostycznej badanych testów z użyciem krzywych ROC dla różnicowania SIRS i sepsy

W badaniach klinicznych szczególnie duży nacisk kładziony jest na określenie czułości i swoistości tego parametru w diagnozowaniu i różnicowaniu etiologii sepsy. Pomimo że sepsa jest typowym zespołem klinicznym rozpoznawanym w związku z zakażeniem, to należy pamiętać, że infekcja nie ujawnia się w każdym jej przypadku. Również w większości przypadków nie potwierdza jej posiew bakteriologiczny krwi (1, 2). Aktualnie stosowane kryteria SIRS, który stanowi jeden z dwóch warunków rozpoznania sepsy, w sposób niezadowalający określają stan aktualnej odpowiedzi immunologicznej organizmu, zarówno pod kątem laboratoryjnym jak i klinicznym (6). W dotychczasowych pracach próbujących określić moc diagnostyczną PCT na tle innych markerów zapalnych (CRP, SAA, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) w diagnozowaniu i różnicowaniu zakażeń bakteryjnych, zwłaszcza w stanach ciężkich, przeważa opinia, iż PCT przewyższa powyższe badania pod względem swoistości i czułości (40-43, 51, 56, 57). Harbarth i wsp. (58) w swojej pracy przeprowadzili oznaczenia stężeń PCT, IL-6, IL-8 oraz dodatkowo TNF- α i CRP u 78 chorych hospitalizowanych w OIOM, u których rozpoznano stosownie do kryteriów ACCP/SCCM: SIRS (n=18), sepsę (n=14), ciężką sepsę (n=21) lub wstrząs septyczny (n=25). Mediany stężeń PCT wynosiły: 0.6 (zakres 0 – 5.3) dla SIRS, 3.5 (0.4 – 6.7) dla sepsy, 6.2 (2.2 – 85) dla ciężkiej sepsy i 21.3 (1.2 – 654) dla wstrząsu septycznego (p < 0.001). Przy punkcie odcięcia na poziomie 1.1 ng/ml otrzymano dla PCT czułość 97% i swoistość 78%, zaś pole powierzchni pod krzywą ROC wynosiło 0.92. Uzyskane wyniki sugerowały największą przydatność PCT w diagnostyce różnicowej chorych na sepsę i chorych z SIRS bez infekcji bakteryjnej. Bardzo zbliżone wyniki uzyskał Bald i wsp. (57), przyjmując jako wartość odcinającą w różnicowaniu SIRS i sepsy stężenie PCT 2.415 ng/ml.

Ciekawym spostrzeżeniem jest obserwowane zjawisko uzyskiwania w badaniach wyższych wartości czułości diagnostycznej dla potwierdzania zakażeń bakteryjnych u chorych, u których występowała leukopenia w porównaniu do chorych nie mających leukopenii (58, 59).

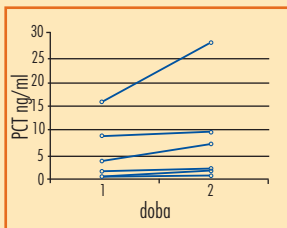
2.5. Monitorowanie przebiegu i leczenia zakażeń bakteryjnych.

Jak już wspomniano, prokalcytoninę charakteryzuje czas półtrwania we krwi *in vivo* rzędu 20 – 24 h. Uznaje się, że taki czas półtrwania we krwi jest optymalny z punktu widzenia wykorzystania oznaczeń PCT w stanach ostrych, zarówno dla diagnozowania zakażeń jak i do monitorowania ich przebiegu. Znakomita większość prac wskazuje na dużą użyteczność kliniczną oznaczeń PCT w aspekcie nasilania (widoczny wzrost stężeń PCT) i cofania się odczynu zapalnego indukowanego zakażeniem bakteryjnym. Uważa się, iż włączenie do terapii właściwego antybiotyku lub zakończona powodzeniem chirurgiczna eliminacja ogniska zapalnego dają spadek stężeń PCT już w drugiej dobie, co jest pierwszym, wczesnym potwierdzeniem skuteczności leczenia (38, 40-43, 51, 58, 59, 60, 61, 62).



Posocznica – poprawa stanu klinicznego (n = 15)

1. doba – 13 ng/ml (0.25 – 87.52)
2. doba – 10.02 ng/ml* (1.11 – 60.25)



Posocznica – brak poprawy stanu klinicznego (n = 6)

1. doba – 2.37 ng/ml (0.41 – 15.61)
2. doba – 4.43 ng/ml* (0.27 – 27.96)

objaśnienia: 1. i 2. doba antybiotykoaterapii; 1. doba – moment włączenia antybiotykoaterapii; ocena stanu klinicznego w skali APACHE II; 1., 2. doba – mediana, min. maks.; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ – różnice znamienne statystycznie stężeń PCT między kolejnymi doбами obserwacji

Szablewski M, Paradowski M i inni. Ocena użyteczności klinicznej prokalcytoniny (PCT) i wybranych białek ostrej fazy w diagnozowaniu i różnicowaniu SIRS i sepsy. (Praca w druku).

Ryc. 13. Rozkład stężeń PCT u poszczególnych chorych na posocznicę w podgrupie pacjentów z pomyślnym i niepomyślnym efektem klinicznym antybiotykoaterapii

Claeys i wsp. (60) dokonywali pomiarów stężeń PCT w momencie rozpoznania wstrząsu septycznego, a następnie po 24, 48 i 120 h. Po upływie 48 h istotne spadki stężeń PCT w odniesieniu do wartości wyjściowych odnotowywano częściej u chorych

z przeżyciem (80% wobec 41%, $p < 0.5$). Istotne spadki stężeń CRP odnotowano dopiero w 120 godzinie (100 % wobec 64 %, $p < 0.05$). Wyniki pracy przemawiają, w aspekcie pomyślnego rokowania przebiegu sepsy, za lepszą czułością PCT niż CRP. Zmniejszające się stężenia PCT we krwi dawały informację o poprawiającym się stanie klinicznym pacjenta wcześniej niż dotyczyło to CRP. Oznaczanie stężenia PCT w surowicy wykazuje dużą kliniczną użyteczność w ocenie skuteczności antybiotykoterapii.

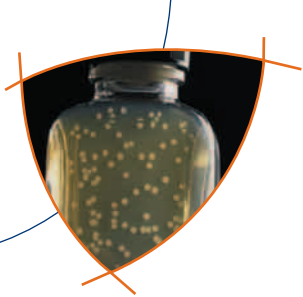
Skuteczna antybiotykoterapia niesie za sobą szybki spadek stężeń PCT w surowicy (ryc. 10). Istotnie niższe wartości stężeń PCT odnotowuje się zwykle w 2. dobie antybiotykoterapii. Tendencja spadkowa stężeń PCT zaznacza się jednak już w 24. godzinie. Wzrost stężeń CRP ma podobny charakter, jednak ich spadek pojawia się zwykle później dopiero między 2. a 3. dobą.

W pracy oceniającej użyteczność kliniczną oznaczeń PCT dla oceny skuteczności antybiotykoterapii do badania włączano 50 chorych z potwierdzonym bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych bez współistniejących zakażeń o innym umiejscowieniu, u których nie stosowano wcześniej antybiotykoterapii. U 48 chorych w momencie zakwalifikowania do badania stężenia PCT przekraczały wartość 0.5 ng/ml. Czas od wystąpienia choroby do włączenia do badania w przypadku 40% pacjentów był krótszy niż 24 h, u 20% w granicach 24-48 h i u 40% dłuższy niż 48 h. Stan kliniczny chorych oceniany był z zastosowaniem skali śpiączki Glasgow i uproszczonej skali APS II (ang. Acute Physiology Score II). Skuteczność antybiotykoterapii zaobserwowano na wstępie u wszystkich pacjentów. Istotnie niższe wartości stężeń PCT odnotowano w 2. dobie leczenia. Mediany stężeń na wstępie i w 2. dobie wynosiły odpowiednio 4.5 (2.8-10.8) ng/ml i 2 (0.9-5.0) ng/ml, ($P < 0.0001$). Tendencja spadkowa stężeń PCT zaznaczała się jednak już po 24 h. W tym samym czasie obserwowano wzrost stężeń CRP, których spadek pojawiał się dopiero między 2. a 3. dobą (42).

Podobne zjawisko spadku stężeń PCT na trafioną antybiotykoterapię, jest reakcja chorych na sepsę, u których chirurgicznie usunięto źródło zakażenia, obserwowano bowiem znamienne spadki stężeń PCT już w 1. dobie po efektywnym zabiegu u chorych, którzy przeżyli i utrzymujący się lub wzrastający poziom stężeń PCT w kolejnych dobach u chorych, którzy zmarli (61).

2.6. Korelacja stężeń PCT ze stopniem uogólnienia zakażenia bakteryjnego, ocena ciężkości i rokowanie przebiegu choroby.

PCT jest już uznanym, nowoczesnym parametrem laboratoryjnym niosącym ze sobą nowe możliwości pozyskania informacji o stanie klinicznym chorego. Nabiera to szczególnego znaczenia w odniesieniu do chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym. W tych stanach klinicznych dokonanie szybkiej i wiarygodnej kwalifikacji w zależności od stopnia ciężkości choroby oraz w zależności od stopnia wzrastającego ryzyka śmierci decyduje o zastosowaniu specyficznych, nowoczesnych procedur terapeutycznych. Dotychczas stosowane w OIOM systemy, skale oceny stanu klinicznego i prognozowania ryzyka zgonu chorych są przedmiotem nieustającej dyskusji, co do ich użyteczności klinicznej. PCT postrzegana jest jako parametr wysoce korelujący ze stopniem uogól-



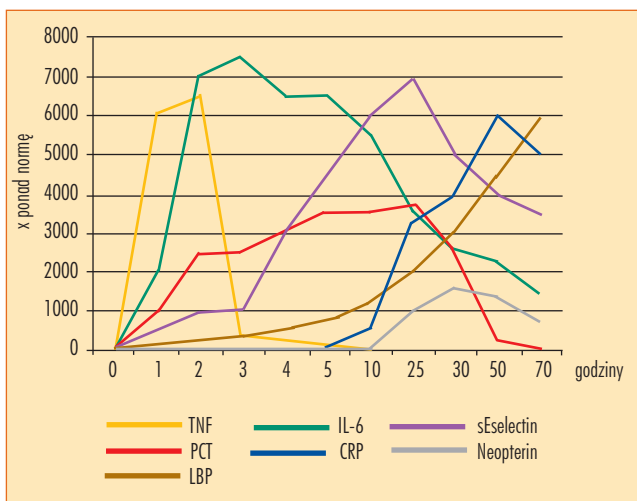
nienia zakażenia bakteryjnego, a co za tym idzie ze stopniem ciężkości stanu klinicznego chorego na sepsę (62, 63, 64).

W jednym z najnowszych badań podjęto próbę oceny korelacji stężeń PCT i CRP z intensywnością stanu zapalnego oraz ryzykiem wystąpienia powikłań i niepożądanego zejścia choroby u pacjentów z różnego typu urazami, hospitalizowanymi w oddziale intensywnej terapii. Stan kliniczny chorych oceniany był z zastosowaniem punktacji w skali SOFA (ang. *Sepsis-related Organ Failure Assessment*) i APACHE II (ang. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*). Początkowe stężenia PCT u chorych bez SIRS w porównaniu do chorych, którzy rozwinęli SIRS nie różniły się statystycznie, wartości mediany wynosiły odpowiednio 0.53 ng/ml (<0.3 do 0.98 ng/ml) i 0.77 ng/ml (<0.3 do 2.53). Statystycznie wyższe stężenia odnotowano w grupie chorych, u których doszło do powikłań septycznych: dla sepsy mediana (kwartyl) wynosiła 2.21 ng/ml (1.03-5.16), $P = 0.003$, dla ciężkiej sepsy 5.68 ng/ml (1.82-9.56), $P < 0.005$ i dla wstrząsu septycznego 6.06 ng/ml, (2.69-13.4), $P < 0.005$. Zaobserwowano, iż wyjściowe stężenia PCT powyżej 1 ng/ml dodatkowo korelowały z niepożądanym zejściem choroby, wskazywały na ryzyko wystąpienia sepsy, ciężkiej sepsy, wstrząsu septycznego czy zejścia śmiertelnego. W przeciwieństwie do PCT, stężenia początkowe CRP nie wykazywały takiej korelacji, zaś sama kinetyka stężeń CRP była zdecydowanie powolniejsza i nie dawała wczesnej informacji o stanie klinicznym chorego (62). Podobne spostrzeżenia relacjonowane były we wcześniejszych badaniach gdzie obserwowano istotną zależność wartości stężeń od stopnia ciężkości stanu klinicznego będącego następstwem rozwijającej się sepsy (63).

Jak opisano wcześniej, w warunkach klinicznych niejednokrotnie potwierdzenie infekcyjnej etiologii istniejących zaburzeń wielonarządowych nastręcza sporo trudności. Istnieją badania dokumentujące użyteczność kliniczną oznaczeń stężeń PCT w MODS niezależnie od czynnika indukującego. Zaobserwowano wzrastające stężenia PCT wraz z wyższymi przedziałami punktowymi skali SOFA, odzwierciedlającymi pogłębiający się MODS (SOFA 7-12: mediana PCT 2.62 ng/ml, SOFA 19-24: mediana PCT 15.22 ng/ml). Szczególnie wyższe stężenia PCT korespondowały w tych stanach z wynikami oceny stanu klinicznego w skali SOFA i APACHE II (64). Wzrost stężeń PCT w przebiegu MODS nie jest do końca wyjaśniony. Jednak, jak wcześniej już podano, w stanach ciężkich, zarówno potwierdzenie jak i wykluczenie etiologii infekcyjnej bywa stosunkowo często niepewne lub wręcz niemożliwe. Zachodzi ponadto duże prawdopodobieństwo translokacji toksyn bakteryjnych z przewodu pokarmowego, co może prowadzić do indukcji syntezy PCT. Występowanie więc podwyższonych stężeń PCT u chorych, u których wystąpił MODS może być wynikiem niepotwierdzonych infekcji bakteryjnych.

2.7. Stabilność PCT w surowicy w różnych warunkach.

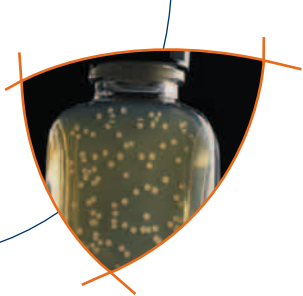
Okres półtrwania PCT oceniany jest na 20 – 24 h. Aktualnie nie ustalono dokładnie drogi eliminacji PCT. Wydalanie produktów rozpadu drogą sekrecji nerkowej ma małe znaczenie. Potwierdzają to badania, w których nie stwierdzono znaczących różnic stężeń PCT w surowicy zakażonych chorych z prawidłową i upośledzoną funkcją nerek. Podlega ona procesowi degradacji w wyniku proteolizy podobnie do innych białek. Badania nad wpływem takich czynników jak temperatura, czas przechowywania, zamrażanie próbek osocza na stężenia PCT *ex vivo* wykazują, iż jest ona parametrem stosunkowo stabilnym. W temperaturze pokojowej spadek stężenia PCT po 3 h wynosi średnio 6,4%, +/- 2.6%, zaś w temperaturze 4°C średnio 4.6%, +/- 5.2%. Przechowywanie materiału przez 24 h w temperaturze 4°C powodowało spadek stężeń PCT średnio o 12.3%, +/- 3.1%. Nie obserwowano także znaczącego wpływu na stężenia PCT kilku (do 3 razy) cykli zamrażania, rozmrażania próbki, ani też różnic stężeń w krwi żyłnej i tętnicznej. Ostatecznie przyjmuje się, że PCT jest parametrem stosunkowo stabilnym zarówno *in vivo* jak i *ex vivo* (65).



Ryc. 14. Dynamika wybranych parametrów biochemicznych w sepsie

2.8. Podsumowanie – kluczowe właściwości PCT w świetle dotychczasowych badań klinicznych

1. U zdrowych ludzi, w zależności od producenta odczynnika oraz stosowanej metody oznaczeń, górna granica wartości prawidłowej nie przekracza 0,5 – 0,7 ng/ml. Przy zastosowaniu immunoluminometrycznych metod oznaczania, stężenia PCT w surowicy są zwykle poniżej granicy wykrywalności (< 0.1 ng/ml) (36).



2. Kluczową właściwością PCT jest wzrost jej stężeń we krwi pod wpływem toksemii bakteryjnej (26). Choroby wirusowe (38, 66, 67), autoimmunologiczne (68), zabiegi operacyjne nie powikłane zakażeniem bakteryjnym (40, 44) nie powodują wzrostu jej stężenia lub wzrost ten jest tylko nieznaczny. Szczególnie wysokie wartości PCT zaznaczyły się u pacjentów z ciężkimi uogólnionymi zakażeniami bakteryjnymi. W ciężkiej sepsie czy we wstrząsie septycznym obserwowano we krwi wartości stężeń PCT rzędu kilkudziesięciu do kilkuset ng/ml (56, 57).
3. Obwodowa kolonizacja lub lekka infekcja bakteryjna nie powodują wzrostu PCT, albo przebiegają z umiarkowanie podwyższonym stężeniem PCT w surowicy (38, 39).
4. Wzrost stężenia PCT wykazuje korelację z ciężkością i stopniem uogólnienia infekcji bakteryjnej oraz ze stanem klinicznym pacjenta. Wahanie stężenia PCT w przebiegu uogólnionego zakażenia z reguły korelują ze stanem klinicznym chorego (62-64).
5. Włączenie do terapii właściwego antybiotyku lub zakończona powodzeniem chirurgiczna eliminacja ogniska zapalnego dają spadek stężeń PCT już w drugiej dobie, co jest pierwszym, wczesnym potwierdzeniem skuteczności leczenia (38, 40-43, 51, 56, 57, 60, 61, 62).
6. Wzrost poziomu PCT w surowicy stwierdzono m. in. w ciężkich oparzeniach (31), oparzeniach tkanki płucnej (69), malarii (52, 53), infekcji grzybiczej (54, 55). Podwyższone stężenie PCT stwierdzono także u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi (29). Niższe stężenia PCT zaobserwowano u chorych ze znaczną leukopenią oraz po leczeniu immunosupresyjnym (58, 59).
7. PCT pozostaje parametrem nie do końca poznanym. Do dziś nie zostało precyzyjnie określone miejsce ani mechanizm indukcji jej syntezy. Nieznana jest również rola PCT w patofizjologii odczynu zapalnego. Badacze i klinicyści wyrażają wspólne zdanie, iż niezbędne są dalsze badania doświadczalne i obserwacje kliniczne dynamiki stężeń PCT we krwi w przebiegu różnych chorób. W praktyce PCT znalazła już uznanie jako marker o dużej użyteczności klinicznej w diagnostyce i monitorowaniu zakażeń bakteryjnych, przebiegających z odczynem zapalnym ogólnoustrojowym (38, 40-43, 51, 56, 57, 60-64, 66-68).

2.9. Praktyczne wykorzystanie oznaczeń stężeń PCT.

Oznaczanie stężenia PCT w surowicy jest obecnie wysoce użytecznym, uznanym już markerem diagnostycznym zakażenia bakteryjnego. Dowodzą tego dotychczasowe badania doświadczalne i kliniczne. Jak wynika z dotychczasowych badań obwodowa

kolonizacja lub infekcja bakteryjna o niewielkim nasileniu nie powodują wzrostu stężenia PCT w surowicy albo przebiegają z umiarkowanie podwyższonym jej stężeniem (38, 39). Dlatego też zasadniczym wskazaniem zastosowania oznaczeń PCT jest diagnostyka stanów przebiegających z uogólnionym odczynem zapalnym u chorych z podejrzeniem zakażenia bakteryjnego. Udowodniona w badaniach klinicznych wysoka czułość i swoistość PCT w odniesieniu do zakażeń bakteryjnych (38, 41-44, 46-48, 51, 58-60, 62-64, 66) pozwala przyjąć, iż u chorego manifestującego SIRS uzyskanie wyniku stężenia PCT powyżej wartości odcinającej świadczy o indukowanej przez bakterie, rozwijającej się sepsie. W analizowanych pracach w różnicowaniu SIRS i sepsy przyjmowane są jako wartości odcinające różne stężenia PCT co daje w konsekwencji rozbieżności w ocenie efektywności tego parametru. Harbarth i wsp. (58) przy wartości odcięcia na poziomie 1,1 ng/ml (1,1 µg/l) otrzymali dla PCT czułość 97% i swoistość 78%, zaś obszar pod krzywą ROC 0.92. Bald i wsp. przyjmując jako wartość odcinającą w różnicowaniu SIRS i sepsy stężenie PCT 2.415 ng/ml uzyskali zbliżone wyniki (59). Rekomendowane aktualnie przez producenta testu (bioMérieux, Brahms) wartości referencyjne w diagnostyce sepsy (ryc. 15), w oparciu o przeprowadzoną analizę wyników badań z różnych ośrodków oraz własne obserwacje, wydają się wiarygodnym punktem odniesienia interpretacji uzyskanych wyników. Na podstawie wielu doniesień (75, 76), autorzy proponują nieco odmienny w stosunku do diagnostyki sepsy, algorytm postępowania w zakażeniach dolnego układu oddechowego (ryc. 15). W postępowaniu diagnostycznym, mając na względzie udokumentowaną w badaniach doświadczalnych i zaobserwowaną w warunkach klinicznych dynamikę wzrostu stężeń PCT w odpowiedzi na endotoksemie, wydaje się uzasadnione zlecenie kolejnych oznaczeń tego parametru w odstępach 6-12 h. Wprawdzie w podobnym przedziale czasowym, bo około 1 doby, można już uzyskać informacje o wyniku badania bakteriologicznego, ale jego interpretacja ze względu na możliwość wystąpienia wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych bywa obarczona dużą dozą niepewności. Tendencja wzrastająca stężeń PCT może być potwierdzeniem rozwijającego się zakażenia bakteryjnego (sepsy) i eskalacji reakcji zapalnej w odpowiedzi właśnie na to zakażenie. Wahanie stężenia PCT w przebiegu uogólnionego zakażenia bakteryjnego z reguły korelują ze stanem klinicznym chorego. Dlatego też oznaczenia PCT u chorych z sepsą, ciężką sepsą, wstrząsem septycznym czy MODS pozwalają na ocenę prognostyczną i kontrolę leczenia tych stanów chorobowych (62-64). Biorąc pod uwagę fakt, że czas półtrwania PCT we krwi *in vivo* wynosi około 20-24h, wykonanie kolejnych oznaczeń PCT u chorych z potwierdzonym uogólnionym zakażeniem bakteryjnym w odstępach 24h wydaje się przedziałem czasowym uzasadnionym i zarazem optymalnym z punktu widzenia dynamiki stężeń tego polipeptydu w stanach ostrych.

Zarówno wcześniejsze jak i aktualne prace wskazują na dużą użyteczność kliniczną oznaczeń PCT w aspekcie nasilenia (widoczny wzrost stężeń PCT) i cofania się odczynu zapalnego indukowanego zakażeniem bakteryjnym. Przedłużające się podwyższone poziomy PCT świadczą o utrzymującej się infekcji i nieskuteczności leczenia. Wzrastające poziomy PCT są złym markerem prognostycznym. Konsekwencją powinna być więc kontynuacja diagnostyki albo zmiana postępowania terapeutycznego. Włączenie do terapii właściwego antybiotyku lub zakończona powodzeniem chirurgiczna eliminacja ogniska zakażenia dają spadek stężeń PCT już w drugiej dobie, co

Postępowanie diagnostyczne w sepsie / systemowych infekcjach bakteryjnych (56, 73, 74)

Kryteria klasyfikacji: SIRS, sepsy, ciężkiej sepsy oraz wstrząsu septycznego zostały oparte o konsensus zaprezentowany na konferencji ACCP/ SCCM (*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*) (74).

PCT < 0,5 ng/ml

Infekcja systemowa (sepsa) najprawdopodobniej nie występuje

Możliwość występowania lokalnych infekcji bakteryjnych

Niskie prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiej infekcji systemowej (ciężkiej sepsy)

Uwaga: Poziome stężenia PCT poniżej 0,5 ng/ml nie pozwalają na całkowite wykluczenie infekcji, z powodu możliwości występowania lokalnych infekcji (bez objawów systemowych), związanych z niskimi wartościami stężeń PCT.

Sytuacja taka może występować również, w przypadku zbyt wczesnego oznaczenia PCT (< 6 godzin, od momentu rozpoczęcia infekcji). W takim przypadku zalecane jest powtórne oznaczenie stężenia PCT, 6-24 godzin później.

PCT ≥ 0,5 i < 2 ng/ml

Możliwość występowania infekcji systemowej (sepsy), jeśli nie są znane inne przyczyny (nieinfekcyjne) podwyższenia stężenia PCT.

Średnie prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiej infekcji systemowej (ciężkiej sepsy). Zalecana obserwacja kliniczna pacjenta oraz monitorowanie stężenia PCT w przedziale 6-24 godzin.

PCT ≥ 2 i < 10 ng/ml

Prawdopodobna infekcja systemowa (sepsa), jeśli nie są znane inne przyczyny (nieinfekcyjne) podwyższenia stężenia PCT.

Wysokie prawdopodobieństwo rozwoju ciężkiej infekcji systemowej (ciężkiej sepsy)

PCT ≥ 10 ng/ml

Poważna systemowa odpowiedź zapalna, prawie zawsze spowodowana ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym

Wysokie prawdopodobieństwo ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego

Różnicowanie diagnostyczne w zakażeniach dolnego układu oddechowego (LRTI) (75, 76)

PCT < 0,1 ng/ml

Wskazuje na brak infekcji bakteryjnej. Zastosowanie antybiotyków jest nie wskazane, także w przypadku zmniejszenia rezerwy płucnej w ostrym zaostreniu POChP.

PCT ≥ 0,1 i < 0,25 ng/ml

Infekcja bakteryjna najprawdopodobniej nie występuje. Zastosowanie antybiotyków nie jest wskazane.

PCT ≥ 0,25 i < 0,5 ng/ml

Możliwa infekcja bakteryjna. Wskazane rozpoczęcie antybiotykoterapii.

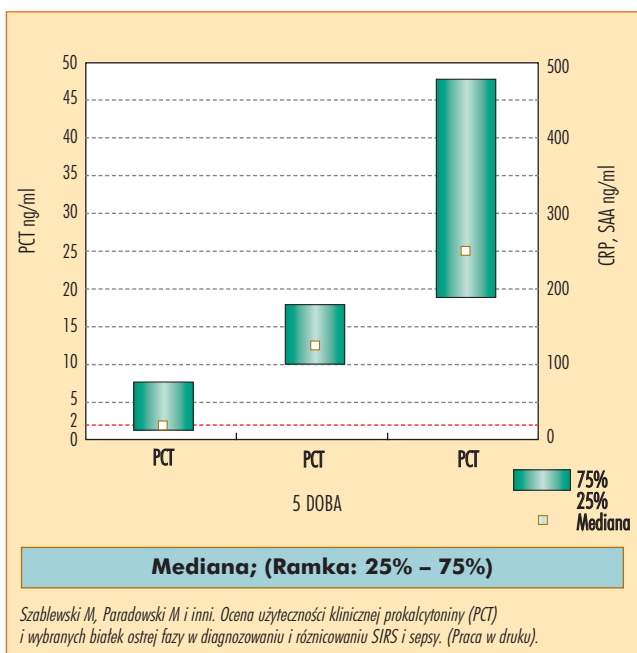
PCT ≥ 0,5 ng/ml

Wartości stężeń PCT sugerują występowanie infekcji bakteryjnej. Wyraźne wskazania do stosowania antybiotykoterapii.

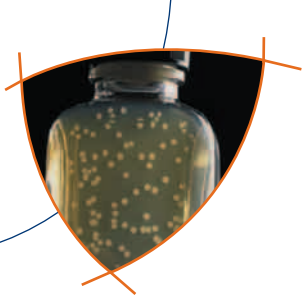
Ryc. 15. Postępowanie diagnostyczne w sepsie oraz różnicowanie diagnostyczne w zakażeniach dolnego układu oddechowego (LRTI).

jest pierwszym, wczesnym potwierdzeniem skuteczności leczenia. Obniżające się wartości stężeń PCT są markerem prognostycznie dobrym, świadczą o wycofywaniu się zakażenia, o właściwym postępowaniu terapeutycznym (38, 40-43, 51, 58, 59, 60, 61, 62).

Wydaje się, iż w diagnozowaniu ostrych uogólnionych zakażeń bakteryjnych oraz różnicowaniu ich ze stanami zapalnymi o innej etiologii, PCT jest bardziej użytecznym klinicznie parametrem laboratoryjnym w porównaniu do białek ostrej fazy, w tym CRP. Wskazuje na to silniej zaznaczona, szczególnie w 2. dobie, dynamika stężeń prokalcytoniny we krwi oraz wyższa jej efektywność diagnostyczna mierzona z użyciem testów statystycznych. PCT w porównaniu do białek ostrej fazy, jest również bardziej użytecznym klinicznie parametrem do monitorowania przebiegu uogólnionych zakażeń (40-43, 51, 58, 59, 60). U chorych z sepsą obserwuje się bowiem wyraźniej zaznaczoną dynamikę spadku stężeń PCT w korelacji z poprawiającym się stanem klinicznym chorego. W pracy własnej (ryc. 16) obserwowano wartości stężeń PCT, CRP i białka amyloidowego A (SAA) w grupie chorych zarówno z poprawiającym, jak i z pogarszającym się stanem klinicznym, traktując jako pierwszą dobę antybiotykoterapii moment włączenia lub zmiany antybiotyku w trakcie obserwacji chorych. Statystycznie znamienne spadki stężeń w drugiej dobie obserwacji w grupie chorych z poprawiającym się stanem klinicznym odnotowano tylko w przypadku PCT. W grupie tej stężenia PCT osiągały w 5. dobie obserwacji stężenie w zakresie tzw. „szarej strefy”.



Ryc. 16. Mediany stężeń PCT, CRP i SAA w wyodrębnionej z grupy chorych z sepsą podgrupie pacjentów z poprawiającym się stanem klinicznym w 5. dobie obserwacji



W tym samym czasie wartości stężeń ocenianych białek ostrej fazy dalece jeszcze odbiegały od zakresu wartości uznawanych za prawidłowe. Odnotowane u tych chorych spadki stężeń CRP i SAA w 2. dobie nie miały charakteru statystycznie istotnego.

W odpowiedzi na wdrożoną antybiotykoterapię obserwowane dynamiczne spadki lub wzrost stężeń PCT, odzwierciedlających poprawę lub pogorszenie stanu klinicznego chorych, dają miarodajną informację o jej skuteczności w leczeniu chorych z układowymi zakażeniami bakteryjnymi. Oznaczenie PCT w takich stanach klinicznych wydaje się być testem z wyboru, testem nie wrażliwym, bądź wrażliwym tylko w niewielkim zakresie, na bodźce prozapalne inne niż zakażenie bakteryjne w sposób wiarygodny monitorującym przebieg leczenia.

Należy podkreślić iż PCT może być pomocna w diagnostyce różnicowej wszystkich chorób z uogólnionym procesem zapalnym z podejrzeniem zakażenia bakteryjnego. Wskazania do wykonania oznaczenia PCT pojawiają się więc wszędzie tam, gdzie rodzi się potrzeba różnicowania etiologii odczynów zapalnych. Analiza dotychczasowych prac dowodzi efektywnego wykorzystania oznaczeń stężeń PCT między innymi:

- w diagnostyce różnicowej SIRS i sepsy (38, 58, 59, 60)
- w różnicowaniu ostrego ARDS o bakteryjnej i innej etiologii (41)
- w różnicowaniu ostrego septycznego zapalenia trzustki z innymi postaciami zapalenia trzustki (43, 51)
- w diagnostyce różnicowej bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (42)
- w diagnostyce gorączki nieznanego pochodzenia np. u chorych z immunosupresją po przeszczepach (44, 46, 48, 56, 57), u chorych ze schorzeniami z autoagresji (45, 68)
- w różnicowaniu układowych zakażeń bakteryjnych i wirusowych (38, 42, 66, 67)
- w monitorowaniu rutynowym chorych po zabiegach chirurgicznych (40, 46, 47, 61)
- w monitorowaniu infekcji u pacjentów z urazem wielonarządowym (62)
- w monitorowaniu chorych po immunosupresji np. po transplantacji narządów (44, 46)
- w ocenie prognostycznej i kontroli leczenia w sepsie i MODS (62-64)

Przykładowe możliwości wykorzystania oznaczeń PCT w surowicy dowodzi szerokiego spektrum ich zastosowania rutynowego. Analiza dostępnego piśmiennictwa na temat prokalcytoniny daje podstawę do twierdzenia w oparciu o założenia medycyny opartej na faktach (tzw. ang. *evidence based medicine*), że włączenie oznaczeń stężeń PCT do standardowych procedur diagnostycznych w odniesieniu do chorych manifestu-

jących symptomy ostrej odpowiedzi immunologicznej jest celowe a nawet zdecydowanie wskazane. Może się bowiem zdecydowanie przyczynić się do poprawy efektywności diagnostyki, terapii i prognozowania przebiegu układowych zakażeń bakteryjnych.

Oznaczanie stężeń PCT należy do testów już wykonywanych w rutynowych laboratoriach. Największą wartość posiadają testy oparte na ilościowym oznaczeniu stężenia PCT, wykonywane z użyciem analizatorów automatycznych lub półautomatycznych, pozwalają bowiem na optymalną interpretację wyników, opartą o analizę stężeń.

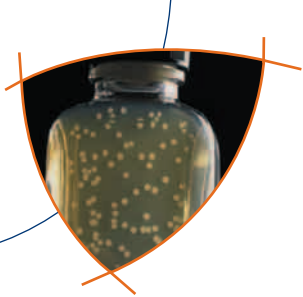
Istnieją również testy półilościowe, które sygnalizują przekroczenie stężenia decyzyjnego. Są to badania typu POCT (*point of care testing*, testy przyłóżkowe). Wykorzystanie oznaczeń PCT ma miejsce wszędzie tam gdzie leczy się pacjentów w stanach ostrych, średnociężkich i ciężkich, narażonych na infekcję, np. na zakażenia szpitalne. Szczególne zastosowanie znajduje 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.



3. Piśmiennictwo

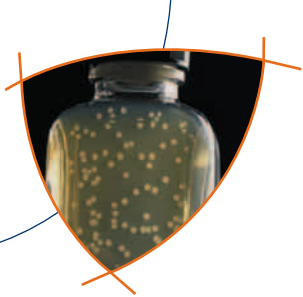
1. Angus DC, Linde-Zwirble WT. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29 (7): 1303-10.
2. Kubler A, Durek G, Zamirowska A, Duszyńska W, Palysińska B, Gaszynski W, Pluta A. Severe sepsis in Poland-results of internet surveillance of 1043 cases. *Med Sci Monit.* 2004; 10 (11): 35-41.
3. Bone RC, Fiscer C J. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
4. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (1): 3-9.
5. Nathens AB., Marshall JC.: Sepsis, SIRS, and MODS: What's in a Name? *World J Surg* 1996; 20 (4): 386-391.
6. Levy MM, Fink MP. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31 (4): 1250-6
7. Alberti C, Brun-Buisson C. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28 (2): 108 -121.
8. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 (1): 064-074.
9. Menger MD, Vollmar B. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in surgical patients. *Intensive Care Med* 1996; 22 (6): 616-617.
10. Hofflich C., Volk HD. Immunomodulation in sepsis. *Chirurg* 2002; 73 (11): 1100-1104.
11. Wang X, Andersson R. Gut Origin Sepsis, Macrophage Function, and Oxygen Extraction Associated with Acute Pancreatitis in the Rat. *World J Surg* 1996; 20 (3): 299-308.
12. Redl H, Schlag G. Plasma neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8 and neutrophil elastase in a primate bacteremia model. *J Infect Dis* 1991; 164 (2): 383-388.
13. Jilma B, Blann A, Pernstorfer T, Stohlawetz P, i in. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 857-863.
14. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30 (5): 302-312.
15. Mansson P. Critical role of P-selectin-dependent rolling in tumor necrosis factor- α -induced leukocyte adhesion and extravascular recruitment in vivo. *Arch Pharmacology* 2000; 362 (2): 190-196.
16. Schultz M J, Rijneveld A W. Cytokines and host defense in pneumonia. *Intensivmed* 1999; 36 (3): 270-275.

17. Dehne MG, Sablotzki A. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 2002; 28 (6): 535-542.
18. Nishibori M, Takahashi HK. The Regulation of ICAM-1 and LFA-1 Interaction by Autacoids and Statins: a Novel Strategy for Controlling Inflammation and Immune Responses. *J Pharmacol Sci* 2003; 92 (1): 7-12.
19. Biasucci L. C — reactive protein and dangerous liaisons. *Eur Heart J* 2000; 21: 1560-1562
20. Mattsson E. *Staphylococcus aureus* induces release of bradykinin in human plasma. *Infect Immun* 2001; 69 (6): 3877-82.
21. Engelmann B, Luther T. Intravascular tissue factor pathway — a model for rapid initiation of coagulation within the blood vessel. *Thromb Haemost* 2003; 89 (1): 3-8.
22. Mitchell RA, Liao H. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) sustains macrophage proinflammatory function by inhibiting p53: regulatory role in the innate immune response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99 (1): 345-50.
23. Zaitseva L, Vaisburd M. Role of eicosanoids in regulation of macrophage phagocytic functions by platelet-activating factor during endotoxic shock. *Bull Exp Biol Med*. 2000; 130 (9): 879-81.
24. Kubler A, Mayzner-Zawadzka E, Durek G, Gaszyński W, Karpel E, Mikaszewska-Sokolewicz M, Majak P. Results of severe sepsis treatment program using recombinant human activated protein C in Poland. *Med Sci Monit*. 2006; 12 (3): 107-12.
25. Meisner M Schmidt J.: The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000; 26 (2): 212-216.
26. Dandona P, Nix D. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-608.
27. Snider R H., Nylen E S. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997; 45: 552-560.
28. Le Moulec JM, Julienne A. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167 (1): 93-7
29. Conlon JM, Lars Grimelius L, Thimi L. Structural characterization of a high-molecular-mass form of calcitonin [procalcitonin- (60-116) -peptide] and its corresponding N-terminal flanking peptide [procalcitonin- (1-57) -peptide] in a human medullary thyroid carcinoma. *Biochem. J*. 1988; 256: 245-250.
30. Weglohner W, Struck J. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides*. 2001; 22 (12) 2099-103.
31. Wrenger S, Kähne T. Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV (DP IV). *FEBS Lett* 2000; 466 (1): 155-9.
32. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient *Intensive Care Med* 1999; 25: 1031.
33. Oberhoffer M., Stonans I.: Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Med* 1999; 134 (1): 49-55.
34. Redl H., Schiesser A.: Possible role of TNF on procalcitonin release in a baboon model of sepsis. *Shock* 2001; 16: 25-27.
35. Hoffmann G, Totzke G. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med* 2001; 29: 112-116.



36. Morgenthaler NG, Struck J. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002; 48 (5-6): 263-270.
37. Russwurm S, Stonans I. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 2001; 16 (2): 109-12.
38. Assicot M, Gendrel D. High serum procalcitonin in patients with sepsis end infections. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
39. Morgenthaler NG, Struck J. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002; 48 (5-6): 263-270.
40. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24: 680-684.
41. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med*. 1999; 27 (10): 2172-6.
42. Viallon A, Guyomarc'h P. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Crit Care*. 2005; 9 (4): 344-50.
43. Rau B, Steinbach G, Uhl M D. The Clinical Value of Procalcitonin in the Prediction of Infected Necrosis in Acute Pancreatitis. *Intensive Care Med* 2000; 26 (15): 159-164.
44. Hammer S, Meisner F. Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grafts *Intensive Care Med* 2000; 26 (2): 182-186.
45. Brunkhorst R, Eberhardt O K. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000; 26 (15): 199-201.
46. Boeken U, Feindt P. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg* 2000; 8 (7): 550-554.
47. Aouifi A, Piriou V. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28 (9): 3171-3176.
48. Chirouze C, Schuhmacher H. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (2): 156-61.
49. Brunkhorst FM, Heinz U. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 888-889.
50. Pezzilli R, Melzi d'Eril GV. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45 (6): 1072-1078.
51. Mandi Y, Farkas G. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the

- prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 28 (1): 41-49
52. Davis TME, Assicot M. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 670-671.
 53. Uzzan B, Izri A. Serum procalcitonin in uncomplicated falciparum malaria: a preliminary study. *Travel Med Infect Dis* 2006; 4 (2): 77-80
 54. Christofilopoulou S, Charvalos E. Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections?. Study of 14 cases. *Eur J Intern Med* 2002; 13 (8): 493-495.
 55. Beaune G, Bienvenu F. Serum procalcitonin rise is only slight in two cases of disseminated aspergillosis. *Infection* 1998; 26 (3): 168-9.
 56. Harbarth S, Holeckova K. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and Interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164 (3): 396-402.
 57. Balci C, Sungurtekin H. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care* 2003; 7 (1): 85-90.
 58. Ruokonen E, Nousiainen T. Procalcitonin Concentrations in Patients with Neutropenic Fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18 (4): 283-285.
 59. Svaldi M, Hirber J. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol* 2001; 115 (1): 53-57.
 60. Claeys R, Vinken S. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Critical Care Med* 2002; 30 (4): 757-762.
 61. Reith HB, Mittelkötter. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg* 1998; 15 (3): 260-265.
 62. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care*. 2006; 10 (1): R1.
 63. Wanner GA, Keel M. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000; 28 (4): 1224-5.
 64. Meisner M., Tschakowsky K, Palmers T.: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care* 1999; 3 (1): 45-50.
 65. Meisner M., Tschakowsky K. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997; 35 (8): 597-601
 66. Moulin F, Raymond J. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child*. 2001; 84 (4): 332-6.
 67. Gendrel D, Raymond J. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18 (10): 875-81
 68. Sitter T, Schmidt M. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol*. 2002; 15 (3): 297-301.
 69. Dehne MG., Sablotzki A.: Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 2002; 28 (6): 535-542.
 70. Nils G, Morgenthaler, J Struck. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker



in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care*. 2005; 9 (1): 37-45.

71. Berner R, Füll B, Stelter F. Elevated Levels of Lipopolysaccharide-Binding Protein and Soluble CD14 in Plasma in Neonatal Early-Onset Sepsis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9 (2): 440-445.
72. Mahdy AM, Lowes DA, Galley HF, Bruce JE, Webster NR. Production of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells by Lipopolysaccharide-Stimulated Human Neutrophils Involves De Novo Protein Synthesis. *Clin Vaccine Immunol*. 2006; 13 (4): 492-495.
73. Müller B et al. *Crit Care Med* 2000, 28(4): 977-983
74. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, Consensus Conference, *Crit Care Med* 1992, 20 (6): 864-874
75. Christ-Crain M et al. *Lancet* 2004, 363(9409): 600-607
76. Christ-Crain M et al. *Chest* 2004, 126(4): 708s



B I O M E R I E U X

EMERGENCY

Gdy liczy się jakość i czas...



VIDAS

*W badaniach pilnych nie ma
miejsca na wątpliwości ...*



Troponin I Ultra

Myoglobin • CK-MB

NT-proBNP • Digoxin

D-Dimer Exclusion™

B.R.A.H.M.S Procalcitonin

ISBN 978-83-919371-0-5

bioMérieux Polska Sp. z o.o.
ul. Żeromskiego 17
01-882 Warszawa
tel.: (48) 22 569 85 00
Fax: (48) 22 569 85 54

www.biomerieux.pl
www.biomerieux.com

