

Received: 2014.10.07
Accepted: 2015.03.16
Published: 2015.06.25

Prokalcytonina (PCT), współczesny wskaźnik infekcji i stanów zapalnych

Procalcitonin (PCT), contemporary indicator of infection and inflammation

Violetta Dymicka-Piekarska¹, Alicja Wasiluk²

¹Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Streszczenie

Prokalcytonina jest białkiem syntetyzowanym w odpowiedzi na zakażenie. Jej wytwarzanie w tych stanach jest stymulowane przez mediatory reakcji zapalnej oraz toksyny bakteryjne. Rutynowe oznaczanie stężenia PCT jest przydatne w monitorowaniu skuteczności terapii infekcji bakteryjnej.

W artykule przedstawiono najnowsze metaanalizy i doniesienia kliniczne na temat zastosowania oznaczeń PCT oraz porównanie jej czułości i swoistości diagnostycznej z innymi wskaźnikami procesu zapalnego i infekcji zarówno u noworodków, jak i u dorosłej populacji. Omówiono syntezę, właściwości i metabolizm PCT oraz dostępne metody i warunki oznaczania.

Zaprezentowane wiadomości wskazują na dużą czułość i swoistość oznaczeń PCT, zwłaszcza w infekcji bakteryjnej oraz, co jest niezmiernie istotne, szybkość oznaczenia i zastosowania już niewielkiej objętości próbki. Ocena dynamiki zmian stężeń PCT może dostarczyć informacji nie tylko o przebiegu zakażenia, ale także ułatwia podjęcie decyzji o wprowadzeniu, a następnie o zaprzestaniu antybiotykoterapii.

Słowa kluczowe:

prokalcytonina • biomarker • sepsa • zakażenie bakteryjne

Summary

Procalcitonin is a protein synthesized during sepsis and inflammation. In these states, its production is stimulated by inflammatory mediators and bacterial toxins. Routine determination of PCT concentration is useful in the rapid detection and monitoring of bacterial and fungal infections.

The article presents the latest meta-analysis and clinical reports on the use of the PCT and comparison of its diagnostic sensitivity and specificity with other indicators of inflammation and infection in both neonates and in the adult population. Synthesis, properties and metabolism of PCT and the available methods and conditions of the determination are discussed.

Presented data indicate a high sensitivity and specificity of PCT determinations, especially in bacterial infection and, what is very important, short duration of the assay and the use of a small sample volume. Assess the dynamics of changes in the concentrations of PCT can provide information not only about the course of infection but also facilitates the decision to introduce and then to discontinue antibiotic therapy.

Keywords:

procalcitonin • biomarker • sepsis • bacterial infection

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1158796>

Word count: 2439
Tables: –
Figures: –
References: 41

Adres autorki: dr hab. Violetta Dymicka-Piekarska, Zakład Laboratoryjnej Diagnostyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Waszyngtona 15a, 15-276 Białystok; e-mail: piekarskav@yahoo.com

Wykaz skrótów: **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein), **CT** – kalcytonina (calcitonin), enzym dipeptyloylo-peptydaza IV (dipeptidyl peptidase IV), **FDA** – Food and Drug Administration, **hsCRP** – ultraszybłe CRP (high-sensitivity CRP), **I/T** – wskaźnik granulocytny (neutrophil indices; immature to total neutrophil), I/T ratio > 0,2, **IL** – interleukina (interleukin), **LPS** – lipopolisacharyd, **MTC** – rak rdzeniasty tarczycy (medullary thyroid carcinoma), **PCT, ProCT** – prokalcytonina (procalcitonin), **PMN-E** – elastaza granulocytna, **PROM** – przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego (> 18 godzin) (premature prelabour rupture of membranes), **ROC** – zależność między czułością a swoistością (receiving operating curve), **SIRS** – zespół ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (systemic inflammatory response syndrome), **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), **WBC** – całkowita liczba leukocytów (white blood cells).

BUDOWA I POWSTAWANIE PROKALCYTONINY

Prokalcytonina (PCT, ProCT) po raz pierwszy została opisana jako białko związane z sepsą w 1993 r. przez Assicota i wsp. [3]. Jest to polipeptyd składający się ze 116 aminokwasów o masie 13 kDa, który może być wykrywany w surowicy podczas infekcji, sepsy i ostrej odpowiedzi zapalnej [22]. Sekwencja aminokwasowa PCT jest identyczna jak jej prekursora – hormonu kalcytoniny (CT). Oba białka wywodzą się z tego samego genu, ale ich indukcja jest regulowana odmiennie. Gen *CALC-1* znajduje się na chromosomie 11 [5,23]. Po translacji z CT-DNA w mRNA pierwszym produktem jest 141-aminokwasowa preprokalcytonina, następnie, po translacji z CT-messenger RNA (mRNA), ProCT jest rozszczepiana enzymatycznie na mniejsze białka, peptydy, w końcu powstaje produkt 32-aminokwasowy CT (kalcytonina).

Obserwuje się także syntezę innej postaci PCT, zbudowanej ze 114 aminokwasów, tzw. prokalcytoniny zapalnej [23]. Jest ona wynikiem hydrolizy prokalcytoniny przez enzym dipeptyloylopeptydazę IV (dipeptidyl peptidase IV).

Fizjologicznie PCT jest pośrednim produktem syntezy kalcytoniny wytwarzanej przez komórki C gruczołu tarczowego. CT pełni ważną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej w metabolizmie kości i jest głównym markerem raka rdzeniastego tarczycy (MTC – medullary thyroid carcinoma) [7]. Ekspresja CTmRNA jest ograniczona do komórek neuroendokrynych. Prohormon ProCT jest syntetyzowany, a następnie przekształcany do znacznie mniejszych, dojrzałych CT. Uwalnianie występuje w postaci potranslacyjnie przetworzonego hormonu kalcytoniny zamkniętego w pęcherzykach Golgiego.

SYNTEZA PROKALCYTONINY W PRZEBIEGU INFЕКCJI

Podczas sepsy i zapalenia zarówno mediatory prozapalne (IL-1 β , TNF- α), jak i toksyny bakteryjne (LPS – lipopolisacharyd, peptydoglikany) indukują ekspresję genu *CALC-1* i CTmRNA w komórkach neuroendokrynych wielu narządów: płuc, jelit, wątroby, trzustki, mózgu, nerek, w adipocytach oraz komórkach krwi obwodowej (monocytach, limfocytach i granulocytach) [27]. Ekspresja może być osłabiana przez INF- γ , który jest wydzielany podczas infekcji wirusowej. INF- γ blokuje aktywność IL-1 i jednocześnie syntezę PCT, więc podczas infekcji wirusowej jej stężenie jest niewielkie [15,20,30]. Odkrycie to tłumaczy, dlaczego PCT jest bardzo dobrym wskaźnikiem do różnicowania między zakażeniem bakteryjnym i wirusowym. Oznaczanie stężeń PCT jest przydatne do wykrywania i monitorowania przebiegu infekcji o etiologii bakteryjnej, grzybiczej, pasożytniczej.

W 2003 r. Linscheid i wsp. opisali mechanizmy i miejsce syntezy PCT w przebiegu infekcji bakteryjnej [20]. Cytokiny stymulują monocyty do wydzielania PCT w niewielkich ilościach już poniżej 2 godzin od chwili zadziałania czynnika uszkadzającego. Ta synteza jest ograniczona, ale pełni istotną rolę w inicjacji PCT w pozostałych tkankach. Należy zaznaczyć, że PCT syntetyzowana u pacjentów z sepsą nie jest degradowana do kalcytoniny, gdyż nie obserwuje się u nich wzrostu jej stężenia. Nie obserwowano ponadto korelacji między PCT i kalcytoniną u pacjentów z sepsą. Brunckhorst i wsp. wykazali, że stężenie PCT u osób dorosłych jest już oznaczalne w surowicy po 3-4 godzinach od wystąpienia infekcji, maksymalne stężenie następuje po około 14 godzinach i wzrost ten może być bardzo duży, nawet 1000-krotny [9]. Jest to spowodowane wytwarzaniem PCT przez wiele komórek w odpowiedzi na infekcję bakteryjną.

Czas półtrwania, oczyszczania białka PCT z krążenia wynosi około 24 godzin (1-1½ dnia) [22]. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stopień eliminacji może być wydłużony [24]. Przyjmuje się więc, że wystarczy oznaczanie jeden raz dziennie do oceny skuteczności antybiotykoterapii czy kontroli progresji infekcji. Monitorowanie stężeń PCT u pacjenta przez 1-2 dni będzie wskazywać czy wstępna diagnoza i leczenie są prawidłowe. Utrzymywanie się podwyższonego stężenia PCT lub jego wzrost wskazuje na trwający proces zapalny, a znaczący i ciągły spadek stężenia PCT o 30–50% dziennie stanowi oznakę poprawy stanu pacjenta. Międzynarodowa organizacja FDA (Food and Drug Administration) w 2012 r. zatwierdziła PCT jako marker diagnostyczny przydatny w monitorowaniu przebiegu sepsy i oceny skuteczności leczenia [14]. Oznaczanie PCT pozwala więc na skrócenie czasu antybiotykoterapii u pacjentów z sepsą, tym samym minimalizację kosztów leczenia [4,28].

W porównaniu z innymi białkami prozapalnymi, takimi jak: CRP, IL-6, TNF- α PCT charakteryzuje się szybkim czasem reakcji, a zwłaszcza w porównaniu z klasycznym białkiem ostrej fazy – CRP, rutynowo oznaczanym w takich stanach. Ma to ogromne znaczenie dla oceny stanu klinicznego w przypadkach krytycznych. Także czułość i swoistość tych dwóch białek znacząco się różni. Białko C-reaktywne jest uważane za czuły, ale mało swoisty wskaźnik diagnostyczny i prognostyczny procesów zapalnych.

Prokalcytonina charakteryzuje się wieloma właściwościami, które czynią ją potencjalnym biomarkerem w praktyce klinicznej. Ma szeroki biologiczny zakres, szybki czas reakcji i długi czas półtrwania [12]. Jest białkiem stabilnym, w przeciwieństwie do większości cytokin, nie wymaga specjalnych technik pobierania materiału i transportu do laboratorium, nie wymaga też specyficznego przygotowania przedanalizowanego materiału.

METODY OZNACZANIA PROKALCYTONINY

PCT charakteryzuje się dużą stabilnością w temperaturze 4-25°C w próbkach przechowywanych w temperaturze od +4 do +25°C oraz w próbkach zamrożonych. W temperaturze pokojowej, osocze stężenie PCT spada prawie o 12% w ciągu 24 godzin od pobrania i tylko o 6% podczas przechowywania w lodówce w temp. +4°C [25].

Krew do oznaczenia PCT jest pobierana najczęściej wspólnie z innymi badaniami rutynowo wykonywanymi w laboratorium, w standardowych warunkach. Próbkę osocza lub surowicy należy chłodzić lub mrozić jedynie w przypadku dłuższego przechowywania albo transportu. Nie ma istotnego znaczenia rodzaj użytego antykoagulantu oraz czy do badania zostanie użyta surowica czy osocze, krew żylna czy tętnicza. Niewątpliwie, każde laboratorium powinno mieć wystandaryzowane pobieranie próbek, rodzaj materiału, przechowywanie i transport krwi do oznaczenia PCT.

Do oznaczania prokalcytoniny są dostępne trzy manualne i pięć automatycznych metod. Licencje na oznaczanie PCT według swoich systemów mają firmy: Roche, Siemens, Biomerieux i Wako. Na rynku jest także dostępna metoda półilościowa (immunochromatograficzna – Brahms PCT-Q). Biorąc pod uwagę szybkość przebiegu sepsy i jej konsekwencje, istotna jest szybkość oznaczania stężenia PCT i czułość metody.

Oznaczenie PCT może być wykonane szybko. Średni czas trwania badania PCT waha się, w zależności od testu, od 19 minut (PCT – KRYPTOR), 20 minut (PCT VIDAS) do nawet 2,5 godziny (PCT Sensitive LIA). W zależności od metody, materiałem do badań może być surowica lub osocze (najczęściej heparynizowane), a ilość materiału waha się 20-200 μ l. Nie wszystkie testy mogą oznaczać bardzo niskie wartości stężenia PCT (< 0,1 ng/ml) z wystarczającą dokładnością. Metody automatyczne oznaczania PCT mają czułość analityczną < 0,02 ng/ml. Metody półilościowe są mniej dokładne. Firma Biomerieux w swojej ofercie posiada tzw. serum free, ludzką surowicę oczyszczoną węglem drzewnym, dzięki której możliwe jest wykonanie oznaczenia stężenia PCT w próbce o mniejszej objętości, tj. między 50 a 200 μ l.

ZNACZENIE PCT W DIAGNOSTYCE INFЕКЦИИ U NOWORODKÓW

Przebieg infekcji, szczególnie u noworodków ze względu na niedojrzały system odpornościowy, fizjologiczne niedobory odporności komórkowej i humoralnej, może być dramatycznie szybki, od infekcji miejscowej do uogólnionej sepsy [38]. Sepsa określa stan kliniczny, którego przyczyną jest ogólnoustrojowa reakcja zapalna organizmu, powstająca w wyniku zakażenia bakteryjnego, przede wszystkim pod wpływem uwalnianych toksyn bakteryjnych oraz fragmentów stanowiących składniki bakterii [17]. Istnieje ścisły związek między stężeniem PCT a ciężkością infekcji, wraz z progresją infekcji stwierdza się wzrost wartości PCT. Należy pamiętać, że w pierwszych dwóch dniach życia noworodka wartości PCT są fizjologicznie podwyższone [18,33,36]. PCT jest użytecznym markerem w diagnostyce sepsy o wczesnym początku, u krytycznie chorych noworodków [10].

Diagnostyka w tym okresie życia często jest problematyczna i niekompletna, a objawy kliniczne infekcji są nieswoiste [17,38]. Należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka, np. PROM (premature prelabour rupture of membranes) – przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego > 18 godzin, podejrzenie infekcji u matki, wystąpienie tachykardii płodu. W takich przypadkach po urodzeniu istnieje konieczność pilnej diagnozy i interwencji terapeutycznej ze względu na wysokie ryzyko śmiertelności. Najczęściej wykonywane badania bakteriologiczne to posiew krwi, wymaz z ucha, posiewy moczu, płynu mózgowo-rdzeniowego. Należy pamiętać, że wynik posiewu krwi w 40% może być fałszywie ujemny [17], m.in. w wyniku antybiotykoterapii stosowanej u matki; gdy występują znaczne ilości toksyn bakteryjnych, a same bakterie są umiejscowione w ogniskach zakażeń

nia, albo gdy jest zbyt mała ilość pobranej krwi. Posiew krwi nie jest użyteczny do natychmiastowego podjęcia decyzji ze względu na zbyt powolny wzrost bakterii (48-72 godziny), niewystarczającą czułość ($\leq 60\%$), ograniczenia wynikające z wielkości próbki oraz jej przygotowywania lub zanieczyszczenia.

Inne badania – liczba leukocytów ($WBC > 20 \text{ tys./mm}^3$, z wyjątkiem 1 tygodnia życia lub $< 4 \text{ tys./mm}^3$) nie jest skorelowana z ciężkością stanu zapalnego, ponadto wykazuje niską swoistość dla infekcji bakteryjnej. Wskaźnik granulocytarny I/T ratio $> 0,2$ – dodatni; jest to czuły wskaźnik, jeżeli jest prawidłowy – wyklucza zakażenie. Obserwowana jest także obniżona liczba płytek krwi $< 100 \text{ tys./}\mu\text{L}$, jednak nie jest swoista dla infekcji. Elastaza granulocytarna (PMN-E) jest wczesnym wskaźnikiem infekcji. Cytokiny: IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α są czułymi wskaźnikami infekcji, jednak badania te są drogie, o ograniczonej dostępności. Największą wartość diagnostyczną u noworodków z infekcją ma badanie białka CRP. Jednak oznaczanie go powinno być wykonywane trzykrotnie, w odstępach 12-godzinnych, wartości ujemne wskazują na brak infekcji. Wzrost stężenia CRP może nastąpić po przebytych niedotlenieniu, w przebiegu infekcji (nie jest swoisty dla infekcji bakteryjnej), ponadto nie wskazuje ciężkości stanu zapalnego, tak jak PCT. PCT jest bardziej czułym badaniem niż liczba WBC, płytek krwi czy białko CRP. Ponadto u noworodków, zwłaszcza wcześniaków, istnieje konieczność pobierania małych próbek krwi do badań, a w przypadku PCT można oznaczyć to białko z mniejszej ilości krwi, używając tzw. serum free. Korzystne jest równoczesne oznaczanie dodatkowych markerów, np. CRP i IL-6.

Sepsa u noworodków, szczególnie przedwcześnie urodzonych i z małą masą ciała jest stanem zagrożenia życia wymagającym szybkiej diagnostyki [17,38]. Wczesne wykrycie i zastosowanie odpowiedniego leczenia to opóźnienie procesu zapalnego, niedopuszczenie do infekcji uogólnionej – sepsy, ciężkiej sepsy, wstrząsu septycznego, uszkodzeń wielonarządowych i zgonu noworodka. Najważniejszym celem jest zmniejszenie śmiertelności z powodu zakażeń. Każda godzina opóźnienia terapii antybiotykowej zwiększa ryzyko zgonu.

ZNACZENIE PCT W DIAGNOSTYCE INFЕКЦИИ U OSÓB DOROSŁYCH

W zdrowej, dorosłej populacji stężenie PCT jest bardzo niewielkie i wynosi $< 0,05 \text{ ng/ml}$ [26], $< 0,1 \text{ ng/ml}$ [39]. Stężenie PCT $\leq 0,2 \text{ ng/ml}$ pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć posocznicę i zapalenie ogólnoustrojowe [22]. Do rozpoznania sepsy ten próg wynosi $\geq 0,5 \text{ ng/ml}$ (500 pg/ml). Prokalcytonina jest białkiem reagującym bardzo szybko i dynamicznie w infekcji bakteryjnej, obserwowane są nawet stężenia $> 1000 \text{ ng/ml}$, jednak najczęstsze stężenia w ciężkiej sepsie i we wstrząsie septycznym wahają się $5\text{-}500 \text{ ng/ml}$. Wartości punktu odcięcia do włączenia antybiotykoterapii muszą być dostosowane także do objawów klinicznych występujących u pacjenta i wyników innych badań diagnostycznych.

Jeżeli objawy kliniczne wskazują na możliwość sepsy, ale jest małe stężenie PCT, leczenie sepsy należy rozpocząć i powtórzyć oznaczenie PCT po 12, 24 godzinach, aż diagnoza będzie pewna. Należy też zauważyć, że oprócz zakażeń bakteryjnych istotny wzrost stężeń PCT może powodować ciężki uraz, niektóre choroby autoimmunologiczne, wstrząs kardiogeny, natomiast miejscowe zakażenie bakteryjne (np. zapalenie migdałków, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie wyrostka robaczkowego) nie powoduje znaczącego wzrostu PCT, w odróżnieniu od cytokin prozapalnych [2,8,31,40,41]. Jest to spowodowane ogólnoustrojowym charakterem stymulacji syntezy prokalcytoniny.

W literaturze zdania dotyczące użyteczności klinicznej prokalcytoniny są podzielone i wymagają dalszych badań. Idealny marker powinien: różnicować między różnymi stadiami infekcji bakteryjnej, pomóc w ustaleniu czasu rozpoczęcia terapii (antybiotykoterapii), jak i jej zaprzestaniu oraz dostarczać informacji prognostycznych. Wysokie stężenia PCT ($> 2 \text{ ng/ml}$ lub $> 10 \text{ ng/ml}$) i trwałe wzrost stężeń PCT lub brak spadku są częściej związane ze zwiększonym ryzykiem dysfunkcji narządów, śmiertelności [21]. Na rokowanie najbardziej wpływa dynamika zmian stężeń PCT w czasie, a nie bezwzględne wartości PCT, ponieważ ciągle malejące stężenia PCT mogą oznaczać lepszą prognozę, nawet jeżeli szczytowe wartości PCT są bardzo wysokie [22].

Herzum i wsp. wskazują, że PCT jest najlepszym markerem dyskryminującym pomiędzy SIRS (systemic inflammatory response syndrom) a sepsą z dużą czułością $64\text{-}94\%$ i swoistością $58\text{-}91\%$ [16]. Jest także lepszym parametrem niż CRP do oceny ciężkości, prognozy i monitorowania leczenia. Inne badania wykazały, że PCT ma lepszą czułość i swoistość oraz szybszą kinetykę niż CRP [32]. Uważa się także, że stężenie PCT zależy od stopnia ciężkości uogólnionej odpowiedzi zapalnej z powodu infekcji bakteryjnej, a zwiększające się jej stężenie wskazuje na możliwe ryzyko dla pacjentów. Istotnych danych na temat użyteczności PCT dostarczają metaanalizy. Wacker i wsp. przeprowadzili najnowszą metaanalizę 30 badań wykonanych u ponad 3200 pacjentów [37]. Wykazała ona średnią czułość dla PCT rzędu $0,77$ ($95\% \text{ CI } 0,72\text{-}0,81$) i swoistość $0,79$ ($95\% \text{ CI } 0,74\text{-}0,84$), a pole pod krzywą ROC (receiving operating curve) $0,85$ ($95\% \text{ CI } 0,81\text{-}0,88$). Jednocześnie autorzy podkreślają, że PCT jest użytecznym biomarkerem wczesnej diagnozy sepsy u krytycznie chorych pacjentów dorosłych.

Nieco inne dane do wniosków analizy Wacker i wsp. przedstawiają badania Tang i wsp., którzy przeprowadzili metaanalizę 18 badań [35,37]. Wskazują, że użyteczność diagnostyczna PCT jest niska, średnia czułość i swoistość wynosiła około 71% ($95\% \text{ CI } 67\text{-}76$), a wspólne pole pod krzywą ROC wynosiło $0,78$ ($95\% \text{ CI } 0,73\text{-}0,83$). Jednak badania te mają pewne ograniczenia, m.in. wyselekcjonowaną populację chorych, stosowane leczenie, czas pobytu na oddziale intensywnej terapii, a także różnice w czułości metody oznaczania i czasie trwania

badania [1]. Badania Cotoi i wsp. wykazały związek między stężeniem PCT a zwiększonym ryzykiem śmierci w wyniku choroby nowotworowej, zwłaszcza w raku jelita grubego oraz chorobie sercowo-naczyniowej u mężczyzn [11]. Jest to związane z procesem zapalnym, który pełni główną rolę w patogenezie obu tych chorób. Autorzy uważają, że stężenie PCT może odzwierciedlać subkliniczny proces zapalny lepiej niż uznany marker zapalenia, jakim jest hsCRP (ultraczułe CRP).

W sepsie PCT pełni podwójną rolę, jako marker diagnostyczny i prognostyczny oraz jako mediator choroby z powodu prozapalnych i immunosupresyjnych właściwości [6]. W związku z tym proponuje się, aby PCT była także celem terapeutycznym u pacjentów z sepsą. Istotna klinicznie dawka PCT, podobna do obserwowanej w sepsie, indukuje wydzielanie cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β i IL-6) przez leukocyty *in vitro* [19]. Badania Sugimoto i wsp. potwierdziły wyniki Wackera i wsp. o znaczącej czułości i swoistości PCT, znacznie lepszej niż CRP i WBC [34,37]. Jednocześnie autorzy sugerują kliniczną użyteczność oznaczania PCT jako wskaźnika decyzji dotyczącej interwencji w infekcjach dróg moczowych. Ważne podkreślenia jest także to, że stężenie PCT w odpowiedzi na sepsę nie zależy od stosowanych krótko- czy długoterminowo steroidów, podczas gdy taka terapia hamuje CRP [13,29].

PODSUMOWANIE

Podsumowując, jak wiadomo idealny biomarker nie istnieje, ale prokalcytonina jest niewątpliwie jednym z najlepszych obecnie dostępnych. PCT wykazuje wysoką czułość i swoistość w zakażeniach, szybki wzrost już na początku infekcji (po 2 godzinach). Jest białkiem łatwym

do zmierzenia, wymaga jedynie małej objętości próbki krwi, a test jest szybki do wykonania (ok. 20 minut), nie- stety bardziej kosztowny niż np. CRP.

Oznaczanie stężenia PCT:

- pozwala na wczesne potwierdzenie rozpoznania infekcji bakteryjnej, a nawet sepsy i natychmiastowe włączenie leczenia,
- jest istotnym elementem w ocenie nasilenia sepsy, uogólnionej reakcji zapalnej, wstrząsu, niewydolności narządowej,
- różnicuje zakażenia o etiologii bakteryjnej i wirusowej,
- pozwala na zindywidualizowanie decyzji o leczeniu antybiotykami, choć wartości stężenia PCT muszą być interpretowane w kontekście klinicznym u każdego pacjenta, biorąc pod uwagę czynniki wpływające na jej stężenie, a także wyniki innych badań diagnostycznych,
- ułatwia również podjęcie decyzji o zakończeniu antybiotykoterapii, co minimalizuje koszty leczenia, szczególnie w oddziałach intensywnej terapii noworodków, dzieci i osób dorosłych.

Zawsze należy rozpatrzyć ocenę dynamiki procesu przez seryjne oznaczanie PCT, najlepiej jeden raz dziennie, co jest związane z czasem półtrwania. Pomiary stężenia PCT należy powtarzać w celu monitorowania reakcji organizmu na leczenie. Utrzymywanie się podwyższonego poziomu PCT lub jego wzrost wskazuje na trwający proces zapalny, znaczący i ciągły spadek poziomu PCT o 30-50% dziennie stanowi oznakę poprawy stanu pacjenta.

Ocena wartości i zmian dynamiki stężeń PCT pozwala na prognozowanie ryzyka uszkodzeń wielonarządowych oraz zgonu w przebiegu infekcji.

PIŚMIENNICTWO

[1] Afshari A., Harbath S.: Procalcitonin as diagnostic biomarker of sepsis. *Lancet Infect. Dis.*, 2013; 13: 382-384

[2] Ansaloni L., Catena F., Coccolini F., Ercolani G., Gazzotti F., Pasqualini E., Pinna A.D.: Surgery versus conservative antibiotic treatment in acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig. Surg.*, 2011; 28: 210-221

[3] Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993; 341: 515-518

[4] Assink-de Jong E., de Lange D.W., van Oers J.A., Nijsten M.W., Twisk J.W., Beishuizen A.: Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients-calculated sample size: 1816 patients. *BMC Infect. Dis.*, 2013; 13: 178

[5] Becker K.L., Nylen E.S., White J.C., Muller B., Snider R.H.Jr.: Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides

in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 1512-1525

[6] Becker K.L., Snider R., Nylen E.S.: Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br. J. Pharmacol.*, 2010; 159: 253-264

[7] Bihan H., Becker K.L., Snider R.H., Nylen E., Vittaz L., Lauret C., Modigliani E., Moretti J.L., Cohen R.: Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2003; 13: 819-822

[8] Brunkhorst F.M., Forycki Z.F., Wagner J.: Procalcitonin-immunoreactivity in patients with cardiogenic shock - does bacterial inflammation influence the prognosis? *Eur. Heart J.*, 1996; 17 (Suppl. 2): S67-S72

[9] Brunkhorst F.M., Heinz U., Forycki Z.F.: Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.*, 1998; 24: 888-889

[10] Chiesa C., Panero A., Rossi N., Stegagno M., De Giusti M., Osborn J.F., Pacifico L.: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 26: 664-672

- [11] Cotoi O.S., Manjer J., Hedblad B., Engstrom G., Melander O., Schiopu A.: Plasma procalcitonin is associated with all-cause and cancer mortality in apparently healthy men: a prospective population-based study. *BMC Med.*, 2013; 11: 180-188
- [12] Dandona P., Nix D., Wilson M.F., Aljada A., Love J., Assicot M., Bohuon C.: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994; 79: 1605-1608
- [13] de Kruijf M.D., Lemaire L.C., Giebelen I.A., Struck J., Morgenthaler N.G., Papassotiropoulos J., Elliott P.J., van der Poll T.: The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med.*, 2008; 34: 518-522
- [14] Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M. i wsp.: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.*, 2013; 41: 580-637
- [15] Gendrel D., Raymond J., Coste J., Moulin F., Lorrot M., Guerin S., Ravilly S., Lefevre H., Royer C., Lacombe C., Palmer P., Bohuon C.: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999; 18: 875-881
- [16] Herzum I., Renz H.: Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr. Med. Chem.*, 2008; 15: 581-587
- [17] Lauterbach R.: Sepsa u noworodka: definicja, diagnostyka i terapia. *Standardy Medyczne Pediatria* 2012; 9: 2-5
- [18] Lencot S., Cabaret B., Sauvage G., Laurans C., Launay E., Orsonneau J.L., Caillon J., Boscher C., Roze J.C., Gras-Le Guen C.: A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014; 33: 1229-1238
- [19] Liappis A.P., Gibbs K.W., Nylene E.S., Yoon B., Snider R.H., Gao B., Becker K.L.: Exogenous procalcitonin evokes a pro-inflammatory cytokine response. *Inflamm. Res.*, 2011; 60: 203-207
- [20] Linscheid P., Seboek D., Nylene E.S., Langer I., Schlatter M., Becker K.L., Keller U., Muller B.: *In vitro* and *in vivo* calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*, 2003; 144: 5578-5584
- [21] Magrini L., Travaglio F., Marino R., Ferri E., De Berardinis B., Cardelli P., Salerno G., Di Somma S.: Procalcitonin variations after Emergency Department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2013; 17 (Suppl. 1): 133-142
- [22] Maruna P., Nedelnikova K., Gurlich R.: Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol. Res.*, 2000; 49 (Suppl. 1): S57-S61
- [23] Meisner M.: Update on procalcitonin measurements. *Ann. Lab. Med.*, 2014; 34: 263-273
- [24] Meisner M., Lohs T., Huettemann E., Schmidt J., Hueller M., Reinhart K.: The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2001; 18: 79-87
- [25] Meisner M., Tschakowsky K., Schnabel S., Schmidt J., Katalinic A., Schuttler J.: 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: 597-601
- [26] Morgenthaler N.G., Struck J., Fischer-Schulz C., Seidel - Muller E., Beier W., Bergmann A.: Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin. Lab.*, 2002; 48: 263-270
- [27] Muller B., White J.C., Nylene E.S., Snider R.H., Becker K.L., Habener J.F.: Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 396-404
- [28] Nobre V., Harbarth S., Graf J.D., Rohner P., Pugin J.: Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008; 177: 498-505
- [29] Perren A., Cerutti B., Lepori M., Senn V., Capelli B., Duchini F., Domenighetti G.: Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. *Infection*, 2008; 36: 163-166
- [30] Pfister R., Kochanek M., Leygeber T., Brun-Buisson C., Cuquemelle E., Machado M.B., Piacentini E., Hammond N.E., Ingram P.R., Michels G.: Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit. Care*, 2014; 18: R44
- [31] Scirè C.A., Cavagna L., Perotti C., Bruschi E., Caporali R., Montecucco C.: Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006; 24: 123-128
- [32] Simon L., Gauvin F., Amre D.K., Saint-Louis P., Lacroix J.: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2004; 39: 206-217
- [33] Stocker M., Fontana M., El Helou S., Wegscheider K., Berger T.M.: Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology*, 2010; 97: 165-174
- [34] Sugimoto K., Shimizu N., Matsumura N., Oki T., Nose K., Nishioka T., Uemura H.: Procalcitonin as a useful marker to decide upon intervention for urinary tract infection. *Infect. Drug Resist.*, 2013; 6: 83-86
- [35] Tang B.M., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S.: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2007; 7: 210-217
- [36] Turner D., Hammerman C., Rudensky B., Schlesinger Y., Goia C., Schimmel M.S.: Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2006; 91: F283-F286
- [37] Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P.: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2013; 13: 426-435
- [38] Wasiluk A.: Sepsa noworodków. *Pediatria po Dyplomie*, 2010, wyd. specjalne: 11-14
- [39] Wiedermann F.J., Kaneider N., Egger P., Tiefenthaler W., Wiedermann C.J., Lindner K.H., Schobersberger W.: Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit. Care Med.*, 2002; 30: 1112-1117
- [40] Wu J.Y., Chen H.C., Lee S.H., Chan R.C., Lee C.C., Chang S.S.: Diagnostic role of procalcitonin in patients with suspected appendicitis. *World J. Surg.*, 2012; 36: 1744-1749
- [41] Yu C.W., Juan L.I., Wu M.H., Shen C.J., Wu J.Y., Lee C.C.: Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br. J. Surg.*, 2013; 100: 322-329

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.