

PROKALCYTONINA W INFEKCYJNYCH ZAOSTRZENIACH CHOROÓB UKŁADU ODDECHOWEGO

PROCALCITONIN IN ACUTE RESPIRATORY INFECTION

Iwona OSIŃSKA*, Joanna DOMAGAŁA-KULAWIK

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
*Studenckie Koło Naukowe „Alveolus”

Streszczenie: Prokalcytonina (PCT) jest peptydowym prekursorem kalcytoniny (CT). Oznaczenie PCT ma zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu zakażeń bakteryjnych. W przypadku ciężkich zakażeń, takich jak sepsa, stężenie PCT w surowicy może osiągnąć bardzo wysokie wartości (nawet do 1000 ng/ml). Prawidłowe stężenie wynosi poniżej 0,1 ng/ml. Wydzielanie prokalcytoniny odbywa się drogą klasyczną regulowaną lub też alternatywną, pełniącą ważną rolę w zakażeniach bakteryjnych. W pracy przedstawiono dostępne metody oznaczania prokalcytoniny, zarówno testy ilościowe jak i jakościowe. Testem odniesienia dla wszystkich dostępnych na rynku oznaczeń ilościowych PCT jest test immunoluminometryczny (ILMA), którego głównym etapem jest reakcja antygeny z przeciwciałem. Zwrócono również uwagę na półilościowe oznaczanie prokalcytoniny za pomocą testów POCT (ang. *Point Of Care testing*), których zaletą jest szybkie rozpoznanie zakażenia i podjęcie właściwego leczenia. Na uwagę zasługuje również w pełni zautomatyzowany test do oznaczania prokalcytoniny. Omówiono znaczenie prokalcytoniny w wybranych jednostkach chorobowych układu oddechowego. W zakażeniach bakteryjnych, które mogą prowadzić do zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) czy zapaleniach płuc wewnątrzszpitalnych i zewnątrzszpitalnych obserwuje się wzrost stężenia prokalcytoniny w surowicy krwi. Badania wykazują, że PCT może służyć jako marker rokowniczy u pacjentów z zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną. Oznaczenie stężenia PCT wydaje się być istotne u pacjentów z chorobami płuc. Pozwala wykluczyć fałszywie dodatnie rozpoznanie zapalenia i służyć jako kryterium dla podjęcia decyzji o stosowaniu antybiotykoterapii.

Słowa kluczowe: prokalcytonina, pozaszpitalne zapalenie płuc, zakażenie bakteryjne, zakażenie wirusowe, POCHP, szpitalne zapalenie płuc, zapalenie płuc u chorych sztucznie wentylowanych

Summary: The procalcitonin (PCT) is a precursor peptide from the hormone calcitonin (CT). PCT is used in diagnosis and monitoring of bacterial infections. In severe infections, such as sepsis, the PCT may reach very high concentrations in human serum (even up to 1000 ng/ml). The normal range is below 0.1 ng/ml. Procalcitonin secretion occurs in the classical or alternative pathway and the

alternative pathway serves an important role in bacterial infections. The study presents the available methods of determination procalcitonin, both quantitative tests and qualitative tests. Immunoluminometric assay (ILMA) is a reference test for all commercially available quantitative PCT test and the main stage of this test is the antigen-antibody reaction. The role of semi-qualitative test (POCT) was presented, which benefit is rapid diagnosis of infection and appropriate treatment. Very useful is also the fully automated test for the procalcitonin determination. The significance of procalcitonin in acute respiratory infection was discussed. The bacterial infection may lead to an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and hospital-acquired pneumonia or community-acquired pneumonia with increasing concentrations of procalcitonin. The results of many studies show that PCT can be used as a prognostic marker in patients with ventilation associated pneumonia. The determination of PCT concentration seems to be important in patients with lung disease. It lets to exclude false-positive diagnosis of infection and serves as the criterion for the decision on the use antibiotic therapy.

Key words: procalcitonin, community-acquired pneumonia, bacterial infection, viral infection, COPD, ventilator-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia

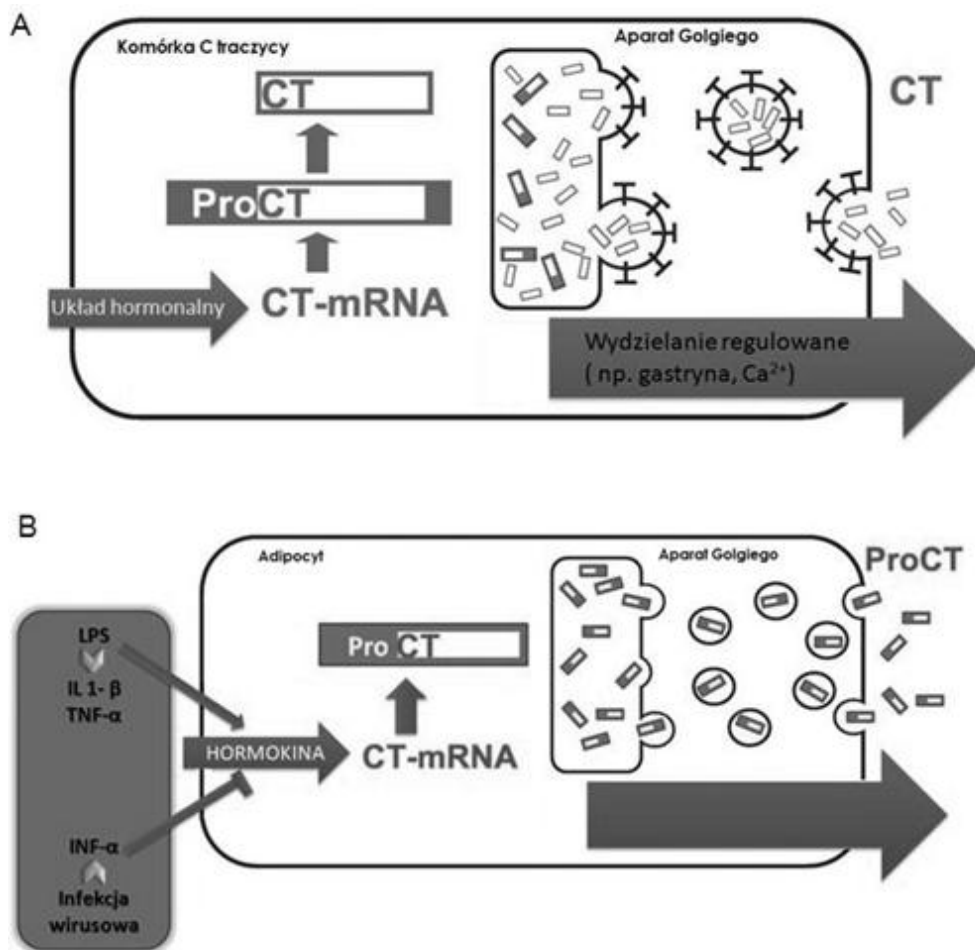
WSTĘP

Prokalcytonina – budowa i wydzielanie

Prokalcytonina jest składającym się ze 116 aminokwasów białkiem (o masie cząsteczkowej 13 kDa), prekursorem kalcytoniny. W warunkach fizjologicznych ulega wewnątrzkomórkowej proteolizie dając początek hormonalnie aktywnej CT kalcytoninie (masa cząsteczkowa 3420 Da, składa się z 32 aminokwasów). Proces ten zachodzi w komórkach C tarczycy, gdzie wydzielanie regulowane kalcytoniny z pęcherzyków Golgiego przebiega według klasycznej ścieżki neuroendokrynnej, a uwalniany hormon ma wpływ na gospodarkę wapniową i fosforanową organizmu (ryc. 1 A) [12]. Dlatego też w warunkach fizjologicznych poziom PCT w surowicy jest praktycznie niewykrywalny. W osoczu i surowicy występuje ona w śladowych ilościach, zazwyczaj jest to poniżej 0,1 ng/ml [21].

Istnieje również alternatywna droga wydzielania PCT do krwioobiegu przez komórki mięsaszowe, związana z klinicznie istotnymi zakażeniami bakteryjnymi. U pacjentów poddanych zabiegowi całkowitej tyroidektomii, zaobserwowano wzrost stężenia prokalcytoniny w surowicy. Wyniki te świadczą o pochodzeniu prokalcytoniny również z innych źródeł niż komórki C tarczycy [16].

Cytokiny prozapalne takie jak IL-1 β czy TNF- α oraz elementy ściany bakterii, takie jak LPS i peptydoglikany pobudzają wydzielanie prokalcytoniny, a mechanizm ten zdaje się być istotnym elementem nie tylko w uogólnionych infekcjach, ale również w zakażeniach miejscowych. Drogę tę jako pierwszy opisał w swoich badaniach Müller i wsp.[15], wykazując obecność PCT we wszystkich tkankach użytych w badaniu (serce, płuca, nerki).

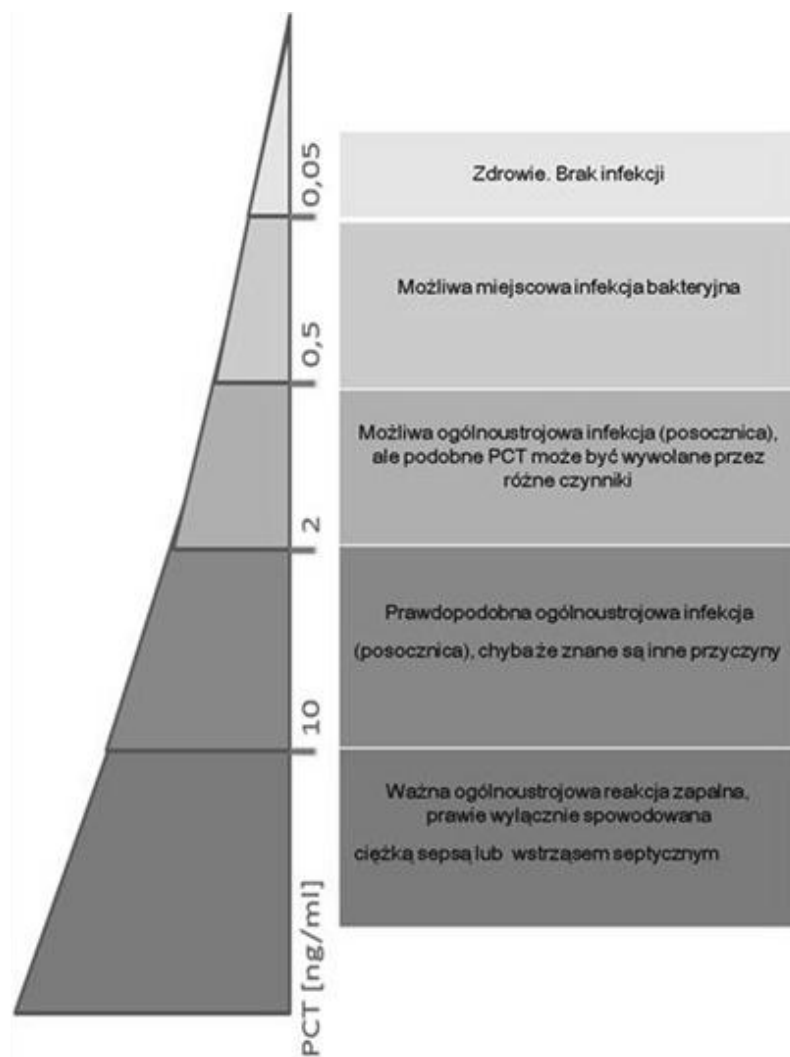


RYCINA 1. Uwalnianie kalcytoniny (CT) i prokalcytoniny (PCT) A. droga klasyczna neuroendokrynną - wydzielanie regulowane, B. droga alternatywna (zmodyfikowano wg [5])
 FIGURE 1. The secretion of calcitonin (CT) and procalcitonin (PCT) A. classical neuroendocrine pathway- regulated secretion, B. constitutive pathway (modified and adapted from [5])

Przeprowadzając odpowiednie badania, Dantona i wsp. [6] udowodnili wpływ endotoksyn bakteryjnych na wzrost PCT we krwi. Po podaniu małych dawek endotoksyny bakteryjnej zdrowym ochotnikom wykazano obecność PCT we krwi już po około 2-4 godzinach, z gwałtownym przyrostem i ze szczytem stężenia po około 6 godzinach oraz stabilizacją w 8-24 godzinie obserwacji. Spadek stężenia do wyjściowej wartości miał miejsce po 48-72 godzinach. Natomiast nie zaobserwowano jednoczesnego wzrostu stężenia hormonu kalcytoniny.

W innych badaniach porównywano wpływ zakażenia bakteryjnego oraz wirusowego na wydzielanie PCT w warunkach *in vitro*. Zakażone wirusem

komórki adipocytów uwalniały $\text{INF-}\gamma$, ale nie dochodziło do uwalniania PCT. Gdy prowadzono inkubację komórek z $\text{IL-1}\beta$ oraz z $\text{IL-1}\beta$ i $\text{INF-}\gamma$ również nie dochodziło do syntezy PCT przez badane komórki[12]. Badania te pozwoliły na sformułowanie hipotezy, potwierdzonej w badaniu klinicznym, że oznaczenie PCT ma znaczenie diagnostyczne w odróżnianiu (różnicowaniu diagnostycznym) zakażenia bakteryjnego i wirusowego [7].



RYCINA 2. Podział stanów klinicznych w odniesieniu do stężenia prokalcytoniny (zmodyfikowano wg. instrukcji B·R·A·H·M·S PCT LIA test [1, 20])

FIGURE 2. Category of clinical states and the concentration of procalcitonin (modified and adapted from instruction B·R·A·H·M·S PCT LIA test [1, 20])

Zaobserwowano, że stężenie prokalcytoniny w surowicy oraz jego wzrost wiąże się ze stopniem zaawansowania infekcji oraz jej uogólnionego przebiegu. W stanach ciężkich, takich jak sepsa czy wstrząs septyczny stężenia te mogą osiągnąć wartość 1000ng/ml. Dodatkowo, we wspomnianych już stanach patologicznych, takich jak infekcje wirusowe, czy też uraz i choroby autoimmunizacyjne nie obserwuje się wzrostu stężenia PCT, lub jest on nieznaczny. PCT nie wykazuje aktywności hormonalnej, a jej rola fizjologiczna nie jest do końca poznana. Przypuszcza się, że wpływa na chemotaksję monocytów, uczestniczy w wytwarzaniu wewnątrzkomórkowego cAMP i reguluje interakcję pomiędzy integrynami [22].

Prokalcytonina została nazwana hormokiną, między innymi przez Christ-Crain i wsp.[5], którzy w swojej pracy, opierając się na wcześniejszych doniesieniach Linscheida i wsp. [12], wykorzystali również model alternatywnego wydzielania PCT i stwierdzili, że nie jest ona ani hormonem ani cytokiną. W przeciwieństwie do komórek tarczycy uwalniających PCT w sposób regulowany, komórki śródmiąższowe (np. adipocytów, wątroby, nerek czy mięśni) wydzielają prokalcytoninę w sposób konstytutywny (ryc. 1B).

Stany takie jak: zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS), sepsa, ciężka sepsa i wstrząs septyczny zdefiniowane kryteriami przyjętymi na konferencji konsensusu American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [1], zostały usystematyzowane z wykorzystaniem stężenia PCT (ng/ml) w surowicy badanych pacjentów (ryc. 2). Należy zwrócić uwagę na to, że na zakresy wartości referencyjnych nieznaczny wpływ ma rodzaj zastosowanego testu PCT i zakresy te mogą się od siebie różnić. Dodatkowo podkreśla się, że każdy wynik otrzymanego stężenia PCT powinien być analizowany w odniesieniu do stanu klinicznego pacjenta [23].

METODY OZNACZANIA PROKALCYTONINY

Prokalcytonina, ze względu na jej wykorzystanie i zastosowanie zarówno w diagnostyce (głównie do różnicowania zakażeń), jak i w monitorowaniu stanu chorego, jest rutynowo oznaczanym parametrem. Początkowo do oznaczania prokalcytoniny wykorzystywano metody radioimmunologiczne (RIA) [2], natomiast rozwój metod badawczych umożliwił zastosowanie znacznie prostszych metod. Obecnie do oceny prokalcytoniny we krwi wykorzystywane są nieskomplikowane czułe metody ilościowe lub szybkie testy jakościowe.

Testy te umożliwiają uzyskanie wyniku w krótkim czasie, co pozwala na szybkie podjęcie działania w nagłych przypadkach i decyzji nawet przy łóżku chorego. Na rynku są dostępne różne rodzaje testów (m.in. PCT LIA B·R·A·H·M·S, PCT VIDAS®B·R·A·H·M·S, PCT sensitive KRYPTOR B·R·A·H·M·S, Elecsys PCT B·R·A·H·M·S) [19].

Przegląd testów ilościowych i jakościowych

- **testy ilościowe**

Stosowanych jest kilka immuno-testów do oceny ilościowej prokalcytoniny we krwi, natomiast test firmy PCT LIA B·R·A·H·M·S jest testem odniesienia dla wszystkich dostępnych na rynku oznaczeń PCT. Jest to test immunoluminometryczny (ILMA), w którym głównym etapem jest reakcja antygenu z przeciwciałem. W metodzie tej stosowane są w nadmiarze dwa rodzaje przeciwciał monoklonalnych, wiążące swoiście antygen (prokalcytoninę) w dwóch różnych miejscach. Jest to segment katakalcyny (sekwencja aminokwasów w PCT 96-116) i segment kalcytoniny (sekwencja aminokwasów w PCT 60-91) [18]. Dodatkowo jedno z przeciwciał związane jest wewnątrz studzienki, a drugie jest znakowane luminescencyjnie. Podczas inkubacji, przeciwciała razem z prokalcytoniną tworzą tzw. kanapkę – kompleks przytwierdzonego do powierzchni probówki znakowanego przeciwciała i prokalcytoniny. Nadmiar przeciwciał niezwiązanych usuwany jest z probówki. Odczytu dokonuje się za pomocą luminometru. Pomiar luminescencji określa ilość znaczników związanych na powierzchni probówki, a intensywność tego sygnału jest wprost proporcjonalna do stężenia prokalcytoniny w badanej próbce. Stężenie odczytuje się z odpowiedniej krzywej standardowej. Badanie przeprowadzane jest w osoczu lub w surowicy krwi (instrukcja PCT LIAB·R·A·H·M·S).

Czas badania potrzebny do oznaczenia prokalcytoniny metoda ilościową zależy od rodzaju zastosowanego testu, przykładowo dla LUMI- test PCT kit jest to 2 godziny, ilość surowicy potrzebna do oznaczenia to tylko 20 µl, a granica wykrywalności analitycznej dla prokalcytoniny to 0,08ng/ml [10] natomiast dla testu test PCT VIDAS® B·R·A·H·M·S wynik może być uzyskany w ciągu 20 minut, a ilość próbki do oznaczenia to 200µl (instrukcja PCT VIDAS® B·R·A·H·M·S).

- **testy półilościowe**

Oznaczanie prokalcytoniny za pomocą szybkich testów półilościowych, często przy łóżku chorego (POCT, ang. *Point-Of-Care-testing*), niesie duże nadzieje i ma zastosowanie w ocenie stanu pacjenta w przypadku chorób o dynamicznym rozwoju. Pozwala na szybkie rozpoznanie zakażenia i podjęcie właściwego leczenia[20], np. jest rutynowo stosowany u dzieci jako test przesiewowy w diagnozowaniu zakażeń bakteryjnych [9]. Metoda półilościowego oznaczania prokalcytoniny nie wymaga skomplikowanego sprzętu laboratoryjnego, wykorzystuje się technikę immunochromatografii, a inkubacja trwa 30 minut. W teście tym wykorzystywane są odpowiednie przeciwciała. Są to: przeciwciała monoklonalne antykatakalcynie myszy, które związane jest ze znacznikiem

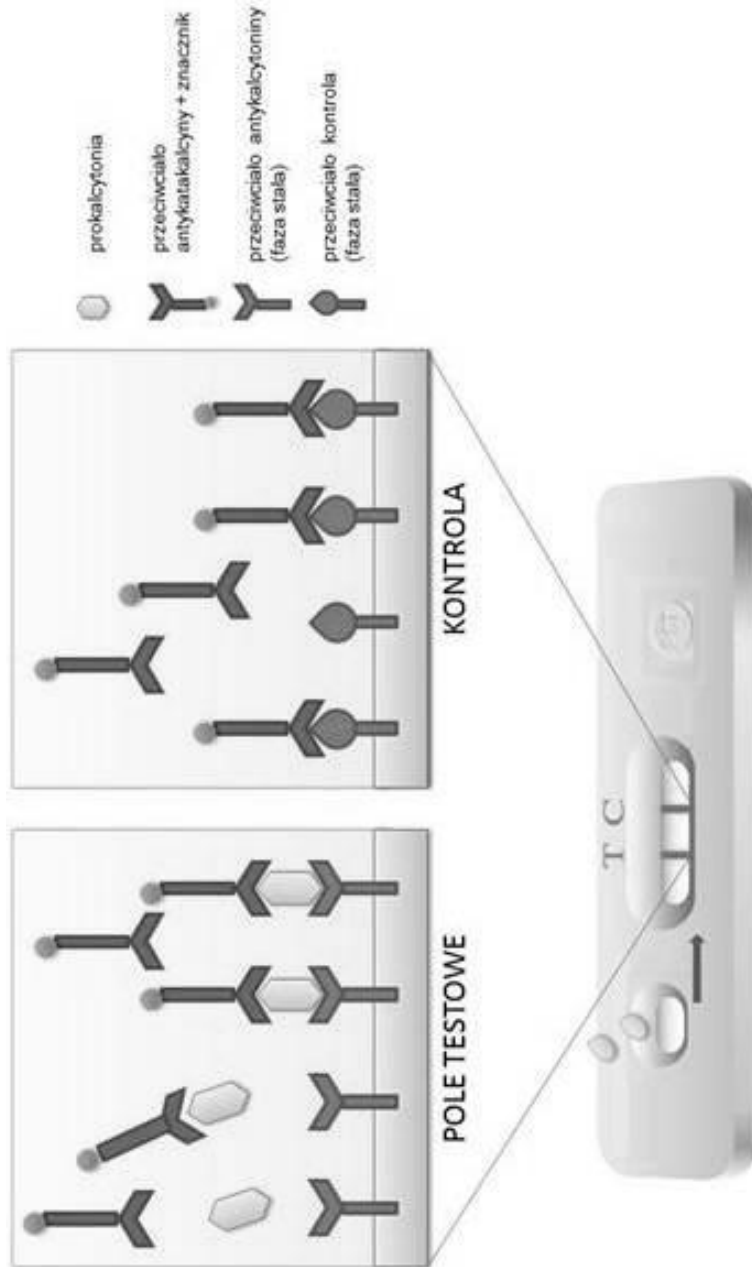
(złotem koloidalnym) oraz przeciwciało poliklonalne owcze, związane z fazą stałą (przeciwciało antykalcytoninie). Podobnie jak w teście ilościowym, zachodzi reakcja antygeny z przeciwciałem. Na początku powstaje odpowiedni kompleks PCT pochodzącej z próbki ze znakowanym przeciwciałem, który przesuwa się po płytce (siły kapilarne) aż dociera do pola testowego. Po związaniu się kompleksu (antygeny-przeciwciało) z przeciwciałem przytwierdzonym do płytki dochodzi do utworzenia kanapki i zachodzi wtedy reakcja barwna. Intensywność zabarwienia zależy od ilości prokalcytoniny w badanej próbce. Prążek ma kolor różowy przy stężeniu $\geq 0,5$ ng/ml. Dodatkowo, w teście wyróżnia się odpowiednie zakresy (kategorie) stężenia zawarte w kartach referencyjny w formie barwnych pól, co pozwala na odczytanie stężenia PCT poprzez porównanie intensywności barwy otrzymanej na pasku testowym. Niezwiązana część znacznika przesuwa się dalej po polu testowym, dając silnie czerwoną barwę w polu kontrolnym (ryc. 3) (instrukcja PCT-Q B·R·A·H·M·S).

Test PCT-Q dzięki łatwości zastosowania i możliwości szybkiego uzyskania wyników spełnia swoje zadanie w rozpoznawaniu zakażeń bakteryjnych we wczesnej fazie, co poprawia diagnozowanie, monitorowanie i leczenie pacjentów znajdujących się w grupie ryzyka[20].

T- test właściwy, C-kontrola poprawności testu, PCT-Q-test do półilościowego oznaczania prokalcytoniny

Na uwagę zasługuje również w pełni zautomatyzowany test do oznaczania prokalcytoniny – PCT sensitive KRYPTOR B·R·A·H·M·S. Badania wykonane przez Christ-Crain i wsp. [12] wykazały jego znaczenie w wykrywaniu nieuogólnionych bakteryjnych infekcji (zapalenia miejscowe), chociażby takich jak zapalenie płuc, gdy stężenie prokalcytoniny nieznacznie przekracza normę. Test ten charakteryzują się granicą wykrywalności na poziomie 0,02ng/ml i oparty jest o technologię TRACE (ang. *Time Resolved Amplified Cryptate Emission*). Metoda ta mierzy z opóźnieniem czasowym sygnał emitowany z kompleksu immunologicznego składającego się z donora i akceptora. Ważna jest bliskość donora i akceptora, prowadząca do wzmocnienia sygnału fluorescencyjnego i przedłużenia w czasie fluorescencji. Badanie wykonuje się w surowicy lub osoczu, objętość próbki potrzebnej do badania to 50 μ l (instrukcja PCT sensitive KRYPTOR B·R·A·H·M·S).

Oznaczanie prokalcytoniny pozwala na opracowanie odpowiedniej strategii terapeutycznej oraz ograniczenie zbędnego stosowania antybiotyków w chorobach dróg oddechowych [12] (tab. 1).



RYCINA 3. Zasada testu półilościowego oznaczania prokalcytoniny (PCT-Q)
 FIGURE 3. The principle of semi-quantitative procalcitonin test (PCT-Q)

TABELA 1. Zakażenia dolnych dróg oddechowych - diagnoza różnicowa na podstawie testu PCT sensitive KRYPTOR B·R·A·H·M·S (wg instrukcji PCT sensitive KRYPTOR B·R·A·H·M·S, [12])
 TABLE 1. Differential diagnosis of lower respiratory tract infections using B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR test (modified and adapted from instruction B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR test [12])

PCT ng/ml	ANALIZA
< 0,1	Wykazuje brak zakażenia bakteryjnego. Zastosowanie antybiotyków mocno odradzane, także w przypadku gdy w nagłym zaostrzeniu POChP występuję zaburzenie czynności płuc.
0,1 do < 0,25	Zakażenie bakteryjne mało prawdopodobne. Zastosowanie antybiotyków odradzane.
0,25 do < 0,5	Możliwość zakażenia bakteryjnego. Zalecenie rozpoczęcie terapii antybakteryjnej.
> 0,5	Podejrzenie zakażenia bakteryjnego. Antybiotykoterapia pilnie zalecana.

PROKALCYTONINA A INFEKCYJNE ZAOSTRZENIA

• W PRZEWLEKŁEJ OBTURACYJNEJ CHOROBY PŁUC (POCHP), WEWNĄTRZSZPITALNYM I POZASZPITALNYM ZAKAŻENIU UKŁADU ODDECHOWEGO ORAZ ZAPALENIU PŁUC ZWIĄZANYM Z WENTYLACJĄ MECHANICZNĄ

Coraz więcej dowodów naukowych wspiera i zaleca wykorzystanie oznaczania prokalcytoniny w celu poprawy diagnostyki zakażeń bakteryjnych i odpowiedniego prowadzenia terapii antybiotykowej. Randomizowane badania wykazały korzyści wynikające z takiego postępowania do podjęcia decyzji o rozpoczęciu lub przerwaniu antybiotykoterapii, głównie u pacjentów z zakażeniami górnych i dolnych dróg oddechowych, z zakażeniami pooperacyjnymi i ciężką posocznicą u chorych na oddziałach intensywnej terapii [19].

W POChP uwaga lekarza skupia się na markerach ogólnego procesu zapalnego, takich jak: cytokiny (IL-6, TNF- α), chemokiny, adipokiny, białka ostrej fazy (CRP, SA-A, fibrynogen) czy właśnie hormokiny, do których należy m.in. prokalcytonina. W przypadku zaostrzenia POChP nie znaleziono „złotego standardu”, który jednoznacznie potwierdziłby lub wykluczył infekcyjną przyczynę zaostrzenia. Wśród rozważanych biomarkerów wykorzystuje się PCT, której wzrost stężenia obserwuje się w zakażeniach bakteryjnych, mogących prowadzić

do zaostrzenia POCHP czy zapalenia płuc. Wykorzystując oznaczenie stężenia PCT w stanach zaostrzenia można zredukować w sposób istotny nieuzasadnioną antybiotykoterapię [4].

Lacoma i wsp. [11] w swoich badaniach skupili się na markerach biologicznych, takich jak: PCT, białko C-reaktywne i neopteryna u chorych na POCHP. Celem ich pracy była ocena użyteczności tych markerów do rozpoznania etiologii zaostrzenia POCHP oraz rokowania pacjentów. W badaniu wzięli udział chorzy ze stabilną POCHP, z zaostrzeniem oraz z zapaleniem płuc. Uzyskano istotne różnice w stężeniu PCT pomiędzy grupami pacjentów. Były one najwyższe u chorych z zapaleniem płuc, a następnie u chorych z zaostrzeniami POCHP (średnie wartości odpowiednio: 0.06 ng/mL stabilna postać POCHP, 0.10 ng/mL zaostrzenia POCHP i 0.24 ng/mL zapalenie płuc). Udowodniono również, że u niektórych pacjentów (ograniczone zakażenie, niespecyficzny przebieg zakażenia) wzrost PCT nie musi być tak jednoznaczny i może różnić się w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Na wartość PCT w stanach zaostrzenia POCHP ma również wpływ jej poziom w stabilnej postaci choroby. Dlatego też na pierwszy plan nie wysuwa się ustalenie ogólnych wartości odcięcia biomarkerów dla całej populacji, ale ich wykorzystanie do indywidualnego monitorowania chorych oraz oceniania osobniczej różnicy biomarkerów w dłuższej perspektywie. Należy również zwrócić uwagę na to, że wczesne wykrycie wysokich stężeń biomarkerów może być korzystne u osób, które lekceważą nasilające się objawy choroby [11]. Oznaczanie PCT niesie nadzieje uzupełnienia obecnie stosowanych metod mikrobiologicznych, których głównymi wadami są: brak odpowiedniej czułości, niska specyficzność metody czy długi czas oczekiwania na wynik [19]. U pacjentów z POCHP ze stabilną postacią choroby, bez epizodów zaostrzenia, w próbkach płwociny można zidentyfikować obecność bakterii, co nie dowodzi ich bezpośredniego udziału w procesie zaostrzenia. Negatywny lub normalny wynik flory nie wyklucza jednak obecności mikroorganizmów odpowiedzialnych za zaostrzenie [11].

POCHP wraz z pozaszpitalnym zapaleniem płuc są przyczynami coraz bardziej rosnących kosztów opieki zdrowotnej ze względu na stały wzrost liczby osób zapadających na te jednostki chorobowe. Wykorzystanie oznaczania nowych biomarkerów, takich jak PCT, może ułatwić różnicowanie tych schorzeń i rozsądniejsze stosowanie antybiotykoterapii [8]. Takie biomarkery jak prokalcytonina, które identyfikują bakteryjną etiologię zakażenia mogą zmniejszyć powszechne nadużywanie antybiotyków w chorobach układu oddechowego. Bafadhel i wsp. zbadali poziom PCT oraz białka C-reaktywnego u chorych z zapaleniem płuc, z zaostrzeniem astmy i POCHP. Uzyskane wyniki potwierdziły znaczny wzrost PCT w zapaleniu płuc w porównaniu z dwiema pozostałymi jednostkami chorobowymi, w których antybiotykoterapia nie jest wskazana. Zarówno w zaostrzeniach astmy, jak i w łagodnych zaostrzeniach POCHP antybiotyki nie są przydatne, a ich nieuzasadnione stosowanie prowadzi do przyspieszonego rozwoju oporności na te leki [3].

Badano również przydatność oznaczania prokalcytoniny w szpitalnym zapaleniu płuc. Uzyskano znaczącą różnicę wyników pomiędzy chorymi z zapaleniem płuc a chorymi z sepsą w przebiegu zapalenia płuc. Wartości PCT były znacząco wyższe u chorych z sepsą. Szpitalnemu zapaleniu płuc towarzyszą często dodatkowe czynniki utrudniające wczesne rozpoznanie i leczenie, takie jak: przewlekła choroba oskrzelowo-płucna, ciężki stan ogólny czy mechaniczna wentylacja stanowiąca istotny czynnik ryzyka zakażenia. Ważna jest szybka i wczesna diagnostyka nadająca kierunek dalszemu postępowaniu, gdyż szpitalne zapalenia płuc obarczone są dużą śmiertelnością związaną z opóźnieniem włączenia odpowiedniej antybiotykoterapii [23].

Prokalcytonina, jako kryterium dla podjęcia decyzji o stosowaniu antybiotykoterapii u pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc, została uwzględniona w badaniu przeprowadzonym przez Long i wsp [13]. Wykorzystując stężenie tego parametru w surowicy można przewidzieć nasilenie pozaszpitalnego zapalenia płuc, a co za tym idzie zredukować stosowanie antybiotyków i skrócić czas trwania antybiotykoterapii, bez szkody dla pacjenta. Dodatkowo, badania wykazały, że takie ukierunkowane leczenie, w porównaniu z antybiotykoterapią empiryczną, opartą na badaniu ogólnym, odgrywa ważną rolę w zapobieganiu rozwojowi oporności na antybiotyki [13].

Na uwagę zasługuje również oznaczanie prokalcytoniny u pacjentów z zapaleniem płuc związanym z wentylacją mechaniczną (VAP). Badania wykazują, że mimo stosunkowo dobrej swoistości znacznik ten miał niską czułość w diagnostyce VAP. Jednak zauważono, że oznaczanie stężenia prokalcytoniny może służyć jako marker decydujący o czasie trwania antybiotykoterapii. Dane literaturowe mówią o ograniczaniu stosowania antybiotyków u pacjentów z VAP, jeśli poziom PCT spadnie poniżej wartości 0,5 ng/ml po 3 dniach stosowania antybiotykoterapii lub obniży się o $\geq 80\%$ w stosunku do pierwszej maksymalnej wartości PCT[14]. Nadal jednak toczą się dyskusje na temat standaryzacji badań oceniających przydatność biomarkerów w VAP [17].

Oznaczanie stężenia prokalcytoniny wydaje się być istotne u pacjentów z chorobami płuc, a zwłaszcza w infekcyjnych zaostrzeniach chorób układu oddechowego. Pozwala wykluczyć fałszywie dodatnie rozpoznanie zapalenia i służyć jako kryterium dla podjęcia decyzji o stosowaniu i doborze właściwej antybiotykoterapii.

LITERATURA

- [1] AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992; **20**(6):864-874.
- [2] 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**(8844):515-518.

- [3] BAFADHEL M, CLARK TW, REID C, MEDINA MJ, BATHAM S, BARER MR, ET AL. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest*. 2011; **139**(6):1410-1418.
- [4] BATURA-GABRYEL H. Biomarkers in COPD--do we need them? *Pneumonol Alergol Pol* 2011;144-150.
- [5] CHRIST-CRAIN M, MULLER B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005; **135**(31-32):451-460.
- [6] DANDONA P, NIX D, WILSON MF, ALJADA A, LOVE J, ASSICOT M, ET AL. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; **79**(6):1605-1608.
- [7] GENDREL D, RAYMOND J, COSTE J, MOULIN F, LORROT M, GUERIN S, ET AL. 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):875-881.
- [8] HUERTA A, DOMINGO R, SOLER N. Chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2010; **46** Suppl 3:28-31.
- [9] JACKOWSKA T, ANYSZKA J, PAWLIK K, CZARNOCKA B., Comparison of procalcitonin levels in differentiating the causes of fever in children, depending on the diagnostic method. *Post Nauk Med*. 2011; **24**(12):1038-1045.
- [10] KORDEK A, GIEDRYS-KALEMBA S, PAWLUS B, ŁONIEWSKA B, BARTKOWIAK E, RUDNICKI J, ET AL. Comparison of Quantitative (LUMItest) and Semi-Quantitative (Brahms PCT-Q) Tests for PCT Concentration Measurements in the Newborn Infants Blood. *Adv Clin Exp Med*. 2004; **13**(6).
- [11] LACOMA A, PRAT C, ANDREO F, LORES L, RUIZ-MANZANO J, AUSINA V, ET AL. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; **6**:157-169.
- [12] LINSCHIED P, SEBOEK D, NYLEN ES, LANGER I, SCHLATTER M, BECKER KL, ET AL. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003; **144**(12):5578-5584.
- [13] LONG W, DENG X, ZHANG Y, LU G, XIE J, TANG J. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2011; **16**(5):819-824.
- [14] LUYT CE, COMBES A, TROUILLET JL, CHASTRE J. Value of the serum procalcitonin level to guide antimicrobial therapy for patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011; **32**(2):181-187.
- [15] MULLER B, WHITE JC, NYLEN ES, SNIDER RH, BECKER KL, HABENER JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; **86**(1):396-404.
- [16] NISHIKURA T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med*. 1999; **25**(9):1031.
- [17] PALAZZO SJ, SIMPSON T, SCHNAPP L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature. 2011; **40**(4):293-298.
- [18] PARADOWSKI M, SZABLEWSKI M, PIATAS S, URBANIAK A, MAJDA J. Biochemical disturbances in patients with systemic inflammatory response syndrome (sirs) and sepsis. Part II. Laboratory markers used in diagnostics and sepsis monitoring. *Przeegl Epidemiol*. 2006; **60**(3):617-625.
- [19] SCHUETZ P, ALBRICH W, MUELLER B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011; **9**:107.
- [20] VATCHEVA-DOBREVSKY R, RAMSHEV K. Application of procalcitonin (PCT) - Qtest for early detection of bacteremia and sepsis. *Biotechnol Biotec EQ*. 2004; **2**:177-184.
- [21] WROBLEWSKI T, MARCISZ C, KURZAWSKA G. Diagnostic utility of procalcitonin in community-acquired respiratory tract infections--a literature review. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2004; **58**:495-505.
- [22] ZIELINSKA-BORKOWSKA U, DIB N, TARNOWSKI W. Procalcitonin in diagnosis and monitoring of surgical infections. *Pol Merkur Lekarski*. 2009; **27**(162):514-516.
- [23] ZIELIŃSKA-BORKOWSKA U, GÓRKA B, SKUBIS-ZEGADŁO J. Procalcitonin as a diagnostic and monitoring test in Hospital-Acquired Pneumonia. *Post Nauk Med*. 2009:568-572.

Redaktor prowadzący – J. Kawiak

Otrzymano: 12.04.2012

Przyjęto: 11.05.2012

Joanna Domagała-Kulawik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1a, 02 097 Warszawa

tel.: 608 465 156

e-mail: domagalakulawik@gmail.com

