

Marek Paradowski, Mariusz Szablewski**, Sławomir Piątas**,
Anna Urbaniak*, Jacek Majda***

**ZABURZENIA BIOCHEMICZNE W PRZEBIEGU ZESPOŁU
UOGÓLNIONEJ ODPOWIEDZI ZAPALNEJ (SIRS) I SEPSY
CZ. II. LABORATORYJNE MARKERY WYKORZYSTYWANE
W DIAGNOSTYCE I MONITOROWANIU SEPSY**

*Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej Katedry Diagnostyki
Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: Marek Paradowski

**Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką
SPZOZ we Wrocławiu.

Kierownik: Jacek Majda

Jedynym aktualnie uzasadnionym działaniem zmniejszającym śmiertelność chorych na ciężką sepsę i wstrząs septyczny jest wczesne rozpoznanie zakażenia, pozwalające na włączenie efektywnej terapii. Wobec mało charakterystycznych, zwłaszcza w początkowej fazie sepsy, objawów klinicznych, duże zastosowanie znajdują badania laboratoryjne określające aktualny stan odpowiedzi immunologicznej organizmu. W pracy omówiono najnowsze biochemiczne markery reakcji zapalnej sepsy takie jak białka ostrej fazy (bof), prokalcytonina (PCT), propeptyd natriuretyczny typu A (proANP), białko wiążące lipopolisacharydy (LBP).

Słowa kluczowe: SIRS, sepsa, białka ostrej fazy, cytokiny, PCT, proANP, LBP

Key words: SIRS, sepsis, acute phase proteins, cytokines, PCT, proANP, LBP

WSTĘP

W poprzedniej części „Zaburzenia biochemiczne w przebiegu SIRS” zajmowaliśmy się patofizjologią zespołu SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) i MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*), które towarzyszą rozwijającej się sepsie, szczególnie w jej ciężkiej postaci i wstrząsowi septycznemu (1).

Złożony obraz kliniczny, w sepsie z zaburzeniami wielonarządowymi, utrudnia wczesne rozpoznanie infekcji i identyfikację odpowiedzialnego za nią mikroorganizmu. Czynniki indukujące SIRS stanowić mogą zarówno urazy, choroba nowotworowa, poważne zaburzenia krążenia i oddychania, jak i czynniki zakaźne. Tylko wczesne rozpoznanie rozwi-

jającego się zakażenia pozwala na szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego. W takich stanach klinicznych jak: zespół niewydolności oddechowej u dorosłych (ARDS – *adult respiratory damage syndrom*), zapalenie trzustki, zespół niewydolności wielonarządowej (MODS - *multiple organ dysfunction syndrom*), czy wstrząs septyczny, tylko jednoznaczne potwierdzenie infekcyjnej etiologii występujących zaburzeń pozwala na podjęcie decyzji o włączeniu do terapii złożonej, empirycznej antybiotykoterapii lub wczesnej interwencji chirurgicznej (2).

Niezadowolające wyniki stosowania w praktyce klinicznej różnych, często bardzo złożonych i kosztownych metod leczniczych spowodowały, że jedynym aktualnie uzasadnionym działaniem zmniejszającym śmiertelność u chorych z grupy sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego jest wczesne rozpoznanie zakażenia, pozwalające na włączenie efektywnej terapii. 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 (2).

BADANIA LABORATORYJNE OKREŚLAJĄCE ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNĄ ORGANIZMU

Wobec mało charakterystycznych zwłaszcza w początkowej fazie sepsy, objawów klinicznych (zmiana temperatury ciała, częstości tętna, oddechów, miejscowe objawy zakażenia), duże zastosowanie znajdują badania laboratoryjne określające aktualny stan odpowiedzi immunologicznej organizmu.

L i c z b a k r w i n e k b i a ł y c h . Obok temperatury ciała, określanie liczby leukocytów (popularnie zwane leukocytozą) należy do tzw. „złotych standardów” określających aktualny stan odpowiedzi immunologicznej organizmu. Jakkolwiek użyteczność kliniczna tego parametru jest niezaprzeczalna, a współczesne możliwości diagnostyki laboratoryjnej pozwalają uzyskać wynik niemal natychmiast (czas wykonania badania w laboratorium zwykle wynosi kilka minut) i jest wzbogacony o dodatkowe informacje (rozdział na populację leukocytów), to jednak zakres jego użyteczności w odniesieniu do zakażeń jest w znacznej mierze ograniczony przez niemal całkowity brak swoistości. Leukocytoza jednak do dziś zgodnie z definicją pozostaje jedynym parametrem laboratoryjnym wśród kryteriów SIRS mającym określać aktualny odczyn zapalny organizmu (1).

B i a ł k a o s t r e j f a z y . Jak już wspominaliśmy w poprzedniej publikacji (1), reakcja ostrej fazy jest wczesnym, niespecyficznym odczynem organizmu na bodźce szkodliwe, w której pod wpływem IL-6 indukowanej przez IL-1 i TNF α , następuje wzrost we krwi stężeń białek specyficznych, zwanych białkami ostrej fazy – b.o.f. (3,4) Główną rolą b.o.f. jest umożliwienie organizmowi szybkiego odzyskania zachwianej hemostazy.

Z a s t o s o w a n i e k l i n i c z n e o z n a c z e ń s t ę ż e ń b i a ł e k o s t r e j f a z y (b . o . f .) :

- ocena rozwoju i aktywność zapalenia
- monitorowanie przebiegu choroby
- różnicowanie zaburzeń zapalnych
- kontrola odpowiedzi organizmu na leczenie np. antybiotykami
- prognozowanie przebiegu choroby.

Oznaczanie stężeń b.o.f. jest klinicznie użytecznym i rutynowo już stosowanym testem w monitorowaniu stanów zapalnych. Istnieje kilkadziesiąt białek specyficznych, zaliczanych do b.o.f. Można je zebrać w grupy, najczęściej określane od A do E, przy czym kliniczne zastosowanie mają głównie białka z grupy A, mniej z grupy B.

Grupa A – bardzo silne (spektakularne) białka ostrej fazy (białko C – reaktywne – CRP, białko amyloidowe A – SAA), których stężenie wzrasta 20-100 razy i więcej (3,4).

Białko C-reaktywne (CRP) – glikoproteina, wykazuje zdolność unieczynniania polisacharydu C pneumokoków. Jego znaczny wzrost obserwowany jest już w pierwszej dobie uszkodzenia tkanek z maksimum stężenia zwykle w końcu pierwszej doby zapalenia (okres półtrwania około 19 h). CRP bierze udział w klasycznej drodze aktywacji układu dopełniacza (procesy opsonizacji, fagocytozy, lizy obcych komórek). CRP jest uznanym parametrem laboratoryjnym wykorzystywanym rutynowo we wstępnej diagnostyce odczynów zapalnych, jak również w monitorowaniu ich przebiegu. W odniesieniu do tradycyjnie określanej szybkości opadania krwinek czerwonych (odczyn Bierackiego – OB), CRP w zwiększonych stężeniach we krwi pojawia się znacznie wcześniej. Oznaczanie stężenia CRP jest bardziej czułym testem, zwłaszcza w początkowej fazie zapalenia. Powraca do wartości uznanych za prawidłowe szybciej niż OB. Zmiany stężeń CRP w surowicy są bardziej podatne na działanie czynnika zapalnego (zakaźnego) niż wartości OB. Na wartość stężenia CRP we krwi nie mają wpływu takie czynniki, jak: hematokryt, zmiany w stężeniach białek surowicy, choroby wątroby, anomalie w zakresie budowy erytrocytów, wiek czy płeć. CRP jest jednak parametrem o niedostatecznej swoistości, co odnosi się również do pozostałych b.o.f., reagującym zarówno na czynniki infekcyjne, jak i inne prozapalne (3,4). Znane są przykłady wykorzystywania równoczesnych oznaczeń układu kilku białek ostrej fazy dla wyznaczenia różnicującej, bardziej użytecznej klinicznie wartości odcinającej. W jednym z badań (Majda i wsp.) posługując się oznaczeniami kilku parametrów w prognozowaniu niepomyślnego przebiegu ostrego zapalenia trzustki dla pierwszej doby, zastosowano wzór: D (wartość dyskryminacyjna) = $0.0027 \times IAT + 0.0047 \times AAT + 0.516 \times CRP - 3$, gdzie IAT – aktywność izoamylazy trzustkowej, AAG – stężenie α_1 – kwaśnej glikoproteiny, AAT – stężenie α_1 – antytypsyny, CRP – stężenie białka C – reaktywnego. Badanie wykazało, że jeśli $D \geq 1,73$, to rokowanie przebiegu ostrego zapalenia trzustki jest niepomyślne (5).

Białko amyloidowe A (SAA) – wykazuje duże podobieństwo do CRP w dynamice narastania stężeń w odpowiedzi na stan zapalny (zakażenie, uraz, niedokrwienie). SAA jest równie czułym markerem reakcji zapalnej jak CRP i posiada podobne parametry dynamiki zmian. Jest nie tylko markerem reakcji ostrej fazy, ale również apolipoproteiną (apo SAA), której funkcja jest związana z metabolizmem HDL jako główny czynnik wpływający na przenoszenie apo AI z cząsteczki HDL. Cząsteczka taka jest szybciej usuwana z krążenia niż obserwujemy to dla fizjologicznego HDL z apo AI jako główną składową apolipoproteiną. SAA odgrywa również rolę chemoatraktanta, powodując migrację monocytów do blaszki miażdżycowej – sugeruje to możliwą rolę apo SAA w rozwoju miażdżycy. SAA ma zdolność hamowania agregacji płytek oraz indukcji adhezji leukocytów i płytek krwi (6).

Grupa B – silne białka ostrej fazy, których stężenie wzrasta 2-5 razy (α_1 – kwaśna glikoproteina – AAG, α_1 – antytypsyna – AAT, fibrynogen – FBG, haptoglobina – HPT). Okres półtrwania tych białek jest dłuższy niż CRP, wynosi 2-3 dni, i stąd należą do białek, których stężenia nie podlegają tak spektakularnym dobowym zmianom (4,5).

Wiąże się z tym ich mniejsza użyteczność kliniczna w diagnozowaniu i monitorowaniu odczynu zapalnego, podobnie jak i b.o.f. grupy C, D E, których stężenia we krwi zmieniają się w odpowiedzi na stan zapalny nieznacznie lub w ogóle.

CYTOKINY PROZAPALNE

N e o p t e r y n a (NPT) – związek należący do pterydyn, wyizolowany po raz pierwszy w 1963 roku z larw pszczoł, dorosłych pszczoł oraz meduzy królewskiej. U ludzi NPT wyizolowano w 1967 roku z moczu. Syntetyzowana jest z guanozynotrifosforanu (GTP), produkowana przez monocyty/makrofagi, komórki endothelium. Aktualnie wiadome jest, że czynnikiem stymulującym syntezę i uwalnianie NPT przez makrofagi jest interferon gamma, endotoksyny bakteryjne. W diagnostyce laboratoryjnej wykorzystuje się oznaczenie NPT w surowicy i w moczu. Możliwe jest także jej oznaczanie w płynie mózgoworodzeniowym, płynie otrzewnowym, opłucnowym, wydzielinie z pochwy. Podwyższone stężenia NPT w płynach ustrojowych towarzyszą aktywacji komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Należy, podobnie jak b.o.f., do markerów nieswoistych. Wzrost poziomu neopteryny obserwuje się bowiem zarówno w zakażeniach bakteryjnych G(+) i G(-), jak wirusowych i pierwotniakowych (7).

K a c h e k t y n a (TNF- α) – czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrotizing factor*, TNF- α) jest polipeptydem uwalnianym przez makrofagi i granulocyty w reakcji na różne bodźce, zarówno infekcyjne, jak i inne prozapalne. W przebiegu zakażeń głównym czynnikiem indukującym TNF- α są toksyny – endotoksyna, enterotoksyna, mykotoksyny. Biologiczne efekty infuzji TNF- α i endotoksyny są identyczne. TNF- α stymuluje syntezę dwóch innych ważnych mediatorów reakcji zapalnej: IL-1 i IL-6. TNF- α nasila adhezję granulocytów obojętnochłonnych do śródbłonna naczyniowego przez uwrażliwienie receptorów neutrofilowych na fragment C3 dopełniacza oraz aktywację molekuł adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1) (8,9).

I n t e r l e u k i n y – w praktyce klinicznej najczęstsze zastosowanie znajduje oznaczanie stężeń IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10. Interleukiny produkowane są pod wpływem licznych mediatorów (TNF- α , LPS, egzotoksyny) przez makrofagi i granulocyty. IL-6 i IL-1 indukują syntezę białek ostrej fazy. Obie interleukiny i TNF wywierają ujemny efekt inotropowy na *myocardium*. W badaniach doświadczalnych IL-6 indukowana endotoksyną osiąga maksymalne stężenie we krwi już po 3 h. Jej stężenie powraca do wartości wyjściowych po około 8 h. Interleukiny charakteryzują się jednak zbyt krótkim okresem półtrwania i stosunkowo małą stabilnością, co ogranicza w znacznym stopniu ich użyteczność kliniczną w diagnozowaniu i monitorowaniu sepsy (8,9).

Znajdujące się wśród kryteriów SIRS takie parametry jak podwyższona temperatura, czy leukocytoza nie są swoistymi wskaźnikami zapalenia, ponieważ ich wzrost może być spowodowany przez różne inne czynniki patogenne, w tym przez sam uraz operacyjny. Powoduje to ich niewielką użyteczność diagnostyczną u chorych w stanach ciężkich, leczonych w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Białka ostrej fazy, a w szczególności CRP oraz SAA, są bardzo czułymi wskaźnikami zapalenia, jednak nie są charakterystyczne dla zakażeń bakteryjnych. Ich stężenia bowiem bywają podwyższone w wielu innych chorobach, a normalizacja ich poziomów trwa bardzo długo, nie dając spodziewanej informacji o skuteczności leczenia antybakteryjnego. Uogólnione zapalenie powoduje urucho-

mienie mediatorów endogennych, w tym cytokin prozapalnych, ale ich wzajemne powiązania w złożonej sieci reakcji zapalnej i krótki okres półtrwania powodują, że nie mogą one stanowić przydatnego wskaźnika diagnostycznego zakażeń bakteryjnych u ciężko chorych

Przyjmując opisane wyżej cechy nieswoistych markerów zapalenia podejmowane są próby znalezienia nowych, wysoce swoistych parametrów, które ułatwiłyby nie tylko różnicowanie infekcji bakteryjnych, wirusowych czy grzybiczych od uogólnionych odpowiedzi zapalnych diagnostykę ale również diagnozowanie i monitorowanie zakażeń. Markery takie poprawiłyby efektywność procesu postępowania terapeutycznego, w konsekwencji przyniosły wymierne korzyści ekonomiczne i społeczne.

P r o k a l c y t o n i n a . Nowym parametrem, budzącym duże nadzieje jako marker specyficznej, układowej odpowiedzi zapalnej na zakażenie jest prokalcytonina (PCT). Jest to polipeptyd zbudowany z 116 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 13 kDa, z optymalnym z punktu widzenia dynamiki stężeń w stanach ostrych czasem półtrwania *in vivo*, zbliżonym do CRP i wynoszącym od 18 do 30 h. Sekwencja aminokwasów prokalcytoniny jest identyczna jak prohormonu kalcytoniny. Zawiera sekwencje kalcytoniny przy pozycji od 60 do 91 aminokwasu. Odcinek 1 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 cząsteczki (10). Ostatnie badania wykazały, że PCT uzyskana od chorych na sepsę zbudowana jest ze 114 aminokwasów, brak jest N – końcowego dipeptydu (11).

U zdrowych osób PCT syntetyzowana jest jako prohormon kalcytoniny. Aktualnie znane są cztery geny z sekwencją nukleotydów korespondujących ze strukturą kalcytoniny i dodatkowo dwa geny CALC-1 i CALC-2, przypuszczalnie odpowiedzialne za syntezę PCT. Po transkrypcji genu CALC-1 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 sygnałowa jest sekwencją hydrofobową i pośredniczy w wiązaniu białka do retikulum endoplazmatycznego (ER). Sekwencja sygnałowa degradowana jest w ER pod wpływem endopeptydazy (EP), a pozostające białko stanowi PCT (116 aminokwasów). Sekwencja ta po bokach otoczona jest przez wielozasadowe aminokwasy (lizyna-arginina oraz glicyna-lizyna-lizyna-arginina). Są to sekwencje sygnałowe specyficznej proteolizy, dokonującej się pod wpływem enzymu konwertazy prohormonu, w wyniku czego powstają główne produkty rozpadu PCT: N-ProCT (57 aminokwasów), kalcytonina (32 aminokwasów), katakalcyne (21 aminokwasów) i ich kombinacje. U zdrowych osób PCT wytwarzana jest przez komórki C tarczycy po procesie specyficznej, wewnątrzkomórkowej proteolizy jako prohormon kalcytoniny. Sama PCT nie wykazuje aktywności hormonalnej, jej stężenie w surowicy krwi jest niezależne od zapotrzebowania i zawartości kalcytoniny (10).

W zakażeniach bakteryjnych i w sepsie znajdowane są także inne peptydy prekursorowe kalcytoniny (10). Tarczycza nie jest jedynym miejscem syntezy PCT. Dowodzi tego wzrost stężenia PCT, związany z zakażeniem bakteryjnym u pacjentów po tyroidektomii

(12). Obecnie uważa się że „prokalcytonina zapalna” syntetyzowana jest najprawdopodobniej w komórkach neuroendokrynych, w płucach, jelicie, trzustce, w komórkach krwi obwodowej – monocytach, granulocytach i limfocytach. Miejsce wytwarzania PCT uwalnianej w trakcie reakcji zapalnej nie jest, jak na razie, precyzyjnie określone (13). W warunkach doświadczalnych udowodniono, że uwalnianie PCT jest indukowane przez toksyny bakteryjne. Po podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom endotoksyny bakterii *Escherichia coli* 0113:H10:k, w dawce 4 ng/kg m.c., po 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. Przy stosowaniu powtórnych dawek toksyny bakteryjnej obserwowano znacznie mniejsze wzrosty stężenia TNF- α . Zjawisko to, zwane „down regulation”, dotyczy również PCT. Brak wzrostu PCT po kolejnych dawkach toksyny można by wyjaśnić mniejszym wyrzutem TNF- α . Pomimo więc kolejnych dawek toksyny stężenie PCT obniża się wyraźnie po około 72 h od podania pierwszej dawki (14). W indukcji syntezy PCT możliwe jest także pośrednictwo cytokin prozapalnych. Wysłęta przez Dandone i wsp. (14) koncepcja sugerująca mechanizm uwalniania PCT przez cytokiny ma jednak pewne słabe strony.

W doświadczalnym modelu posocznicy wywołanej u pawianów poprzez podanie żywego szczepu *Escherichia coli*, nie zaobserwowano różnicy wartości stężeń PCT między grupą zwierząt, którym podano ludzkie przeciwciała antyTNF- α a grupą zwierząt z placebo (15). Ponadto jest znany fakt, że TNF- α , często uważany za główny mediator w sepsie, 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.

Kluczową właściwością PCT jest wzrost jej stężeń we krwi pod wpływem toksemii bakteryjnej. Udokumentowano znamienne wzrosty stężeń PCT w doświadczalnych modelach sepsy u pawianów, wywołanej żywymi szczepami *E. coli* (16). Choroby wirusowe, autoimmunologiczne, zabiegi operacyjne niepowikłane zakażeniem bakteryjnym nie powodują wzrostu jej stężenia lub wzrost ten jest tylko nieznaczny. Szczególnie wysokie wartości PCT obserwowano u pacjentów z ciężkimi uogólnionymi zakażeniami bakteryjnymi. W ciężkiej sepsie, we wstrząsie septycznym obserwowano wartości stężeń PCT rzędu kilkudziesięciu do kilkuset ng/ml (17).

Właściwości prokalcytoniny jako nowego markera laboratoryjnego można przedstawić w poniższy sposób:

- u zdrowych ludzi w zależności od źródła oraz stosowanej metody oznaczeń górna granica wartości prawidłowych nie przekracza 0,5-0,7 ng/ml. Przy zastosowaniu metod immunoluminometrycznych oznaczania, stężenia PCT w surowicy są zwykle poniżej granicy wykrywalności (< 0,1 ng/ml, LUMItest PCT, BRAHMS Diagnostica) (18);

- obwodowa kolonizacja lub lekka infekcja bakteryjna nie powodują wzrostu PCT albo przebiegają z umiarkowanie podwyższonym stężeniem PCT w surowicy (18);

- choroby wirusowe, autoimmunologiczne, zabiegi operacyjne niepowikłane zakażeniem bakteryjnym nie powodują wzrostu jej stężenia lub wzrost ten jest tylko nieznaczny (17);

- stężenia PCT wykazują ścisłą korelację z ciężkością i stopniem uogólnienia infekcji bakteryjnej oraz ze stanem klinicznym pacjenta. Włączenie do leczenia właściwego antybiotyku lub zakończona powodzeniem chirurgiczna eliminacja ogniska zapalnego powo-

dużą spadek stężeń PCT już w drugiej dobie, co jest pierwszym, wczesnym potwierdzeniem skuteczności tego leczenia (19);

– wzrost poziomu PCT w surowicy stwierdzono m.in. w ciężkich oparzeniach, oparzeniach tkanki płucnej, malarii, infekcji grzybiczej (17);

– podwyższone stężenie PCT stwierdzono także u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi;

– znacząco mniejsze stężenia PCT zaobserwowano u chorych z leukopenią oraz po leczeniu immunosupresyjnym (20).

PCT pozostaje parametrem nie do końca poznanym. Nie zostało precyzyjnie określone miejsce ani mechanizm indukcji jej syntezy. Nieznana jest również rola PCT w patofizjologii uogólnionej odpowiedzi zapalnej. Niezbędne są zatem dalsze badania doświadczalne i obserwacje kliniczne, dotyczące dynamiki stężeń PCT w poszczególnych stanach klinicznych. W praktyce PCT znalazła już uznanie jako marker o dużej wartości we wczesnej diagnostyce, jak i w monitorowaniu przebiegu i leczenia ostrych układowych infekcji bakteryjnych u chorych manifestujących objawy SIRS.

Propeptyd natriuretyczny A (proANP)

Znane jest powszechnie efektywne wykorzystywanie oznaczeń stężeń peptydu natriuretycznego B w e krwi jako markera niewydolności krążenia. Jednak najwyższe stężenie we krwi spośród peptydów natriuretycznych osiąga peptyd natriuretyczny typu A (98% stężenia łącznego tych 3 peptydów). Dominującym sygnałem do jego uwolnienia jest wzrost napięcia prawego przedsionka. ANP w osoczu uważany jest obecnie za marker depresji miokardialnej podczas wstrząsu septycznego, związanego z zejściem śmiertelnym. W praktyce laboratoryjnej oznaczany jest nie peptyd lecz propeptyd typu A (proANP), który podlega mniejszej zmienności w czasie, jest parametrem bardziej stabilnym. U zdrowych osób stężenie proANP w osoczu zazwyczaj nie przekracza 160 pmol/L.

Parametr ten nie jest markerem sepsy *per se*. Istotnie podwyższone stężenia proANP obserwujemy u chorych z ciężką sepsą i ze wstrząsem septycznym. W miarę pogłębiania się ciężkości choroby, narastania depresji miokardialnej ujawnia się prognostyczna wartość proANP. W rokowaniu ryzyka zgonu w przebiegu sepsy wykazano dużą efektywność kliniczną pojedynczego oznaczenia stężenia proANP w osoczu, porównywalną z uciążliwą skalą APACHE II, a wyższą w porównaniu do PCT (21).

Białko wiążące lipopolisacharydy (*Lipopolisaccharide Binding Protein, LBP*)

LBP należy do białek ostrej fazy. Strukturą przypomina inne białko – BPI (*Bactericidal/Permeability-Increasing protein*), które ma właściwości bakteriobójcze.

Mimo, że LBP, podobnie jak CRP, jest białkiem ostrej fazy, to jednak istnieją różnice między nimi w odpowiedzi na bodziec stymulacyjny. CRP jest klasycznym markerem nieswoistej odpowiedzi zapalnej, zaś stężenie LBP wzrasta w wyniku ekspozycji na endotoksyny bakterii G (-). LBP wiąże lipopolisacharydy (LPS) bakteryjne, a wytworzony kompleks LPS-LBP uczestniczy w kaskadzie zapalnej związanej z zakażeniem krwi w sepsie. LBP jest syntetyzowane w wątrobie, fizjologiczne stężenie we krwi jest niskie – rzędu 2-10 mg/l.

W uogólnionych zakażeniach stężenie LBP rośnie już po 6-12 h i może sięgać 100 i więcej mg/l, z maksimum w 1-2 dobie. Lepszą efektywność diagnostyczną w sepsie uzyskuje się oznaczając w surowicy LBP równocześnie z IL-6. W SIRS wzrost stężenie LBP

jest mierny. Wydaje się, że LBP może stanowić cenny marker uzupełniający, obok innych markerów wyżej opisanych, do diagnozowania i monitorowania przebiegu sepsy (22).

Zastosowanie nowych parametrów laboratoryjnych, głównie PCT i proANP, w praktyce klinicznej może zdecydowanie przyczynić się do poprawy efektywności rozpoznawania i monitorowania leczenia sepsy. Parametry te są przeznaczone głównie dla oddziałów intensywnej opieki medycznej i chirurgicznych oraz wszędzie tam, gdzie jest trudna do określenia przyczyna wystąpienia SIRS o niejasnej etiologii.

Dotychczasowe badania nad PCT oraz wstępna ocena klinicznej użyteczności proANP nie upoważniają jednak na ten czas, zgodnie z założeniami *evidence based medicine*, do umieszczenia oznaczeń tych peptydów jako standardowych procedur medycznych.

M Paradowski, M Szablewski, S Piątas, A Urbaniak, J Majda

BIOCHEMICAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY
RESPONSE SYNDROME (SIRS) AND SEPSIS
PART II. LABORATORY MARKERS USED IN DIAGNOSTICS AND SEPSIS MONITORING

SUMMARY

At present, the only reasonable action which reduces the case fatality rate at patients with severe sepsis and septic shock is the early diagnosis of infection which allows to introduce effective therapy. Although sepsis is a typical clinical syndrome recognized in connection with infection, it should be remembered that infection does not reveal itself in each case. Also bacteriological blood culture does not confirm it in most cases. In view of few characteristic, especially in the initial phase of sepsis, clinical symptoms, laboratory investigations describing the present state of immune response of organism find a huge application. In our work we made an attempt to bring closer the latest markers of inflammatory reaction and infection such as acute phase proteins procalcitonin (PCT), proANP and lipopolisacharyde binding protein (LBP).

PIŚMIENNICTWO

1. Paradowski M, i in. Zaburzenia biochemiczne u chorych z zespołem uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) i sepsą. Cz. I. Zaburzenia biochemiczne u chorych z sepsą. *Przegl Epidemiol* 2005;59:865-872.
2. 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.
3. Biasucci L. C – reactive protein and dangerous liaisons. *Eur Heart J* 2000;21:1560-1562.
4. Koj A. Reakcja ostrej fazy i klasyfikacja białek ostrej fazy. *Diagn Lab* 1985;21:261-266.
5. Majda J, Paradowski M, Łobos M, Ujma-Kubasiewicz B. Ocena zmian stężeń wybranych białek ostrej fazy w ostrym zapaleniu trzustki. *Diagn Lab* 1993;29:189-194.
6. Malle E, De Beer F.C. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute – phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996;26:427-435.
7. Shaw AC.J. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *Clin Pathol* 1991;44 (7):596-599.
8. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JW. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):178-S184.

9. Schlag G, Redl H. Mediators of Injury and Inflammation. *World J Surg* 1996;20:406-410.
10. Snider RH, Nylén ES. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997;45:552-560.
11. Weglohner W, Struck J. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides*: 2001 22:2099-103.
12. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient *Intensive Care Med* 1999;25:1031.
13. 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.
14. Dandona P, Nix D. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-608.
15. Redl H, Schiesser A. Possible role of TNF on procalcitonin release in a baboon model of sepsis. *Shock* 2001;16:25-27.
16. Redl H, Schiesser A. Possible role of TNF on procalcitonin release in a baboon model of sepsis. *Shock* 2001;16:25-27.
17. Assicot M, Gendrel D: High serum procalcitonin in patients with sepsis end infections. *Lancet*, 1993, 341,515-518.
18. 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.
19. 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
20. Svaldi M., Hirber J. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol* 2001; 115(1):53-57.
21. 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.
22. 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.

Otrzymano: 18.04.2006 r.

Adres autorów:

Prof. dr hab. Marek Paradowski, Anna Urbaniak
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej Katedry Diagnostyki Laboratoryjnej UM
w Łodzi
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
paradowski@skwam.lodz.pl

Mariusz Szablewski, Sławomir Piątas, Jacek Majda
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ we Wrocławiu
ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław