

Wojciech Cnota, Dominika Mucha, Jan Mucha

THE USEFULNESS OF DETERMINATION OF THE PROCALCITONIN (PCT) CONCENTRATION IN GBS-POSITIVE PREGNANT WOMEN'S BLOOD SERUM FOR ANTICIPATIONS OF INFECTIONS IN NEWBORNS

PRZYDATNOŚĆ OZNACZANIA STĘŻENIA PROKALCYTONINY W SUROWICY KOBIET CIĘŻARNYCH NOSICIELEK PACIORKOWCA GRUPY B W PRZEWIDYWANIU INFEKCJI U NOWORODKA

Department of Gynaecology and Obstetrics of the Municipal Hospital in Ruda Śląska
Oddział Ginekologiczno-Położniczy Szpitala Miejskiego w Rudzie Śląskiej

ABSTRACT

Group-B streptococci (GBS) are commensal bacteria of the human body. They may, however, pose a serious life hazard to pregnant women. During labour, newborns of GBS-positive mothers run the risk of infections that may eventually lead to severe complications, sepsis or even death.

For this reason, it is very important to find new diagnostic markers that will enable fast and effective diagnostics and control of the disease process. The level of procalcitonin emerges as a promising diagnostic parameter.

AIM. Analysis of the impact of the procalcitonin (PCT) level in GBS-positive pregnant women on the possibility of complications and infections in mothers and newborns

MATERIAL AND METHODS. The study group consisted of 115 GBS-positive pregnant women. For each mother-to-be, the CRP and the PCT concentration levels were determined. The clinical state of 117 newborns (2 twin pregnancies) was also assessed. After delivery, the CRP concentration level was determined in the newborns. The examinations had a retrospective character.

RESULTS. 30 women showed a raised concentration of CRP and 13 – of PCT. No correlation was found between the two diagnostic markers. Similarly, no relation was found between a raised concentration of PCT and the occurrence of a bacterial infection or other complications in the parturient. A raised concentration of procalcitonin in the mother did not translate into the development of an infection in the newborn, either.

CONCLUSIONS. The results of the study indicate that there is no correlation between a raised concentration of PCT in GBS-positive pregnant women and a raised CRP level. Abnormal PCT levels in the women covered by the study did not involve a higher frequency of the occurrence of complications or bacterial infections either in the mothers or in the newborns.

Keywords: *Group-B streptococcal infection, procalcitonin, bacterial infections*

STRESZCZENIE

Paciorkowce grupy B (GBS) to komensalne bakterie ludzkiego organizmu. Jednakże dla kobiet w ciąży mogą stanowić poważne zagrożenie dla życia. Natomiast noworodki matek GBS (+) w trakcie porodu narażone są na zakażenia, które mogą prowadzić do rozwoju ciężkich powikłań, posocznicy a nawet zgonu.

Dlatego bardzo ważne jest poszukiwanie nowych markerów diagnostycznych, które umożliwią szybką i skuteczną diagnostykę oraz kontrolę procesu chorobowego. Takim obiecującym parametrem diagnostycznym jest prokalcytonina.

CEL PRACY. Analiza pomiaru stężenia prokalcytoniny (PCT) u kobiet w ciąży GBS (+) na stan kliniczny matek oraz noworodka.

MATERIAŁ I METODY. Badaniem objęto 115 kobiet ciężarnych GBS (+). U każdej matki wykonano badania stężenia CRP oraz PCT. Dokonano również oceny stanu klinicznego 117 noworodków (2 ciąży bliźniacze). U noworodków oznaczono po urodzeniu stężenie CRP. Badania miały charakter retrospektywny.

WYNIKI. Podwyższone stężenie CRP stwierdzono u 30 kobiet, natomiast podwyższone PCT u 13. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy tymi markerami diagnostycznymi. Nie wykazano wystąpienia zależności pomiędzy podniesionym stężeniem PCT a wystąpieniem zakażeniem na tle bakteryjnym oraz innych powikłań u rodzącej. Również podwyższone stężenie prokalcytoniny u matki nie przełożyło się na rozwój zakażenia u noworodków.

WNIOSKI. W przeprowadzonych badaniach podwyższone stężenie PCT u kobiet ciężarnych GBS (+) nie wykazało korelacji z podwyższonym stężeniem CRP. Nieprawidłowy wynik PCT u badanych kobiet nie wykazał zwiększonej częstotliwości wystąpienia powikłań oraz zakażeń na tle bakteryjnym u matki oraz noworodka.

Keywords: zakażenia paciorkowcami grupy B, prokalcytonina, zakażenia bakteryjne

INTRODUCTION

Infections are one of the main causes of disease and death in the postnatal period. As its immunological system is not yet fully developed, the newborn is prone to develop infections originating either in the mother's uterus or in the perinatal period. The most common cause of complications in newborns is the B *Streptococcus agalactiae* infection (1).

The newborn infection occurs due to vertical transmission or through an ascending route. Vertical transmission results from the contact between the newborn's mucous membranes and the micro-organisms in the mother's birth canal. The infection can also occur through an ascending route during pregnancy, e.g. due to aspiration of the infected amniotic fluid by the fetus. This may lead to intrauterine death, pneumonia in the postnatal period or sepsis. GBS-positive pregnant women usually develop infections of the urinary-reproductive system, inflammation of fetal membranes or the uterus mucosa, postpartum inflammation of the uterine cavity, puerperal fever and sepsis (2, 3).

According to literature data, the risk of the micro-organism transmission into the newborn totals 70%, and group-B streptococcal infection is a severe invasive disease. The death rate in the group of infected newborns reaches 20%. Due to the time of the infection onset, the following are distinguished: early infections (up to 7 days after delivery) and late infections (7-90 days after delivery). Early infections account for 85% of all cases, and symptoms appear as soon as in the first 24 hours of life. In newborns, the disease can be invasive in the form of pneumonia or sepsis. An early infection (first week of life) involves respiratory failures and sepsis. Symptoms of meningitis, myelitis or pyogenic arthritis are found less often (4, 5).

The numerous complications arising in newborns due to *Streptococcus agalactiae* infections are the stimulus for extensive research on the improvement in diagnostics (search for new markers), works on a vaccine preventing group-B streptococci and on the improvement in perinatal prophylaxis.

Efforts have been made for many years to find the perfect bacterial infection marker that will not only enable an early diagnosis of infection but will also have a prognostic significance and become useful in the therapeutic practice. In 1993, Assicota et al. described

WSTĘP

Jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności w okresie noworodkowym są infekcje. Noworodek z niedojrzałym układem immunologicznym jest narażony na rozwój infekcji powstałej wewnątrzmacicznie lub okołoporodowo. Najczęstszą przyczyną powikłań u noworodków jest zakażenie paciorkowcem grupy B *Streptococcus agalactiae* (1).

Do zakażenia noworodka dochodzi transmisją wertykalną lub drogą wstępującą. Do transmisji wertykalnej dochodzi w trakcie porodu na skutek kontaktu błon śluzowych noworodka z drobnoustrojami w drogach rodnych kobiet. Do zakażenia może również dojść drogą wstępującą w trakcie ciąży, np.: poprzez zaaspirowanie zakażonego płynu owodniowego przez płód. Taka sytuacja prowadzi może do zgonu wewnątrzmacicznego, zapalenia płuc w okresie noworodkowym lub posocznicy. U kobiet ciężarnych GBS (+) najczęściej dochodzi do zakażenia układu moczowo-płciowego, zapalenia błon płodowych, zapalenia błony śluzowej macicy, poporodowego zapalenia jamy macicy, gorączki śródporodowej, posocznicy (2,3).

Dane literaturowe podają, że ryzyko transmisji drobnoustroju na noworodka wynosi 70%, a zakażenie paciorkowcami grupy B jest ciężką inwazyjną chorobą. Śmiertelność w grupie zakażonych noworodków sięga 20%. Ze względu na czas wystąpienia zakażenia rozróżniamy: zakażenia wczesne (do 7 dni po porodzie) oraz zakażenia późne, które występują pomiędzy 7 a 90 dniem życia. Zakażenia wczesne stanowią około 85%, a objawy pojawiają się już w pierwszej dobie po urodzeniu. W inwazyjnej postaci choroby u noworodka mamy do czynienia z posocznicą lub zapaleniem płuc. W zakażeniu wczesnym (pierwszy tydzień życia) występuje niewydolność oddechowa oraz posocznica. Rzadziej diagnozuje się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie szpiku kostnego oraz ropne zapalenie stawów (4,5).

Ze względu na liczne ciężkie powikłania u noworodków wynikające z zakażenia *S. agalactiae* prowadzone są liczne badania nad poprawą diagnostyki (poszukiwanie nowych markerów), prace nad szczepionką przeciwko paciorkowcom grupy B oraz doskonaleniem profilaktyki okołoporodowej.

Od wielu lat trwają poszukiwania idealnego markera zakażenia bakteryjnego, który nie tylko będzie

a new parameter in *The Lancet* journal: procalcitonin (PCT), the concentration of which in the blood serum is related to bacterial infections (6, 7).

PCT is a protein composed of 116 amino acids, which is produced physiologically in the thyroid C-cells. It then undergoes enzymatic decomposition into calcitonin, and procalcitonin molecules are not released into blood. In a healthy human, the marker concentration does not exceed 0.05 ng/ml (8).

A bacterial infection triggers an enhanced synthesis of PCT. The rise is related to increased expression of the CALC-I gene, which results in an enhanced synthesis of PCT by different cells, tissues and organs, e.g. the liver, kidneys, pancreas, fat tissues and leucocytes. This infection-triggered mechanism of production has not been fully identified yet. It is believed that the marker is produced in two ways: directly and indirectly. Direct production is related to the PCT synthesis induction through production of toxins and bacterial liposaccharides, whereas indirect production is related to enhanced production of the host inflammation mediators, such as interleukins-1b, interleukins-6 and the tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) (9).

Compared to other diagnostic markers of inflammation, one of the most important advantages of PCT is its early and high increment in concentration – already after 3-6 hours from the infection onset. The parameter concentration in viral infections, diseases of an autoimmune origin and chronic inflammatory states is low. A rise in the parameter concentration is equated with a change in the patient's clinical state. The distribution of the PCT concentration values indicates that the range of 0.05 to 0.5 ng/ml means local infections; 0.5-2 ng/ml – systemic infections; 2-10 ng/ml – heavy sepsis, and values higher than 10 ng/ml correspond to a septic shock (10).

In some situations the increase in the parameter value is not related to the development of bacterial infections. The following cases should be mentioned: patients with serious multi-organ injuries, heavy burns, the respiratory failure syndrome, a seizure of acute malaria and newborns up to first 48 hours after delivery (11).

The parameter makes it possible to distinguish infection types and enables control over the disease as it develops. The inflammatory state parameters known to date, e.g. temperature, leucocytosis, the ESR rate, the C-reactive protein (CRP) level, define the immunological response, but in a non-specific manner.

Numerous attempts are now under way to use PCT in diagnostics and treatment of a number of serious diseases, such as sepsis, meningitis, respiratory infections, and in distinguishing fevers with a different infectious etiology (8).

AIM

The aim of the works was to analyse the usefulness of determination of the PCT concentration in GBS-positive pregnant women's blood serum for anticipation of fetal infections due to the infected amniotic fluid aspiration and of the occurrence of complications in

pozwalając na wczesną diagnostykę infekcji, ale będzie miał znaczenie prognostyczne oraz będzie użyteczny w postępowaniu terapeutycznym. W 1993 roku *Assi-cota* i wsp. w czasopiśmie *Lancet* opisali nowy parametr: prokalcytoninę (PCT), którego stężenie w surowicy ma powiązanie z infekcją bakteryjną (6,7).

PCT jest to proteina składająca się z 116 aminokwasów, która w warunkach fizjologicznych produkowana jest w komórkach C tarczycy. Następnie PCT ulega enzymatycznemu rozkładowi do kalcytoniny, a cząsteczki prokalcytoniny nie są uwalniane do krwi. U zdrowego człowieka stężenie tego markera nie przekracza wartości 0,05 ng/ml (8).

Podczas infekcji bakteryjnej dochodzi do zwiększonej syntezy PCT. Wzrost ten jest związany ze zwiększoną ekspresją genu CALC-I, co powoduje zwiększoną syntezę PCT przez różne komórki, tkanki i narządy, np.: wątrobę, nerki, trzustkę, tkankę tłuszczową oraz leukocyty. Ten mechanizm produkcji w wyniku infekcji nie jest do końca zbadany. Uważa się, iż istnieją dwie drogi produkcji tego markera: bezpośrednia i pośrednia. Pierwsza z nich związana jest indukcją syntezy PCT poprzez produkcję toksyn oraz lipopolisacharydów bakteryjnych, natomiast druga związana ze zwiększoną produkcją mediatorów zapalnych gospodarza, takich jak interleukiny-1b, interleukiny-6 oraz czynnik martwicy nowotworu TNF- α (9).

Jedną z najważniejszych zalet PCT w porównaniu do innych markerów diagnostycznych zapalenia, jest jej wczesny i wysoki wzrost stężenia, np. już po 3-6 godzin od rozpoczęcia infekcji. Poziom stężenia tego parametru w zakażeniach wirusowych, chorobach o podłożu autoimmunologicznym oraz przewlekłych stanach zapalnych jest niski. Wzrost poziomu stężenia tego parametru świadczy o zmianie stanu klinicznego pacjenta. Rozkład wartości stężenia PCT pokazuje, że zakres od 0,05 do 0,5 ng/ml to miejscowe infekcje; 0,5-2 ng/ml to systemowe infekcje; 2-10 ng/ml to ciężka sepsa; wartości powyżej 10 ng/ml to szok septyczny (10).

W niektórych przypadkach wzrost stężenia tego parametru nie jest związany z rozwojem infekcji bakteryjnych. Wymienić należy następujące przypadki: pacjenci z poważnymi urazami wielonarządowymi, ciężkimi oparzeniami, zespołem zaburzeń oddechowych, z ostrym atakiem malarii oraz u noworodków w pierwszych 48 godzinach życia (11).

Dzięki temu parametrowi można rozróżnić rodzaj infekcji oraz kontrolować rozwój choroby. Dotychczasowe znane parametry stanu zapalnego takie jak: temperatura, leukocytoza, wartość stężenia OB, czy poziom białka C-reaktywnego (CRP) określają odpowiedź immunologiczną w sposób nieswoisty.

Obecnie trwają liczne próby wykorzystania PCT w diagnostyce oraz leczeniu wielu poważnych chorób np.: posocznicy, zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, zakażeń układu oddechowego w różnicowaniu stanów gorączkowych o różnej etiologii zakaźnej (8).

newborns. The analysis also covered the impact of the PCT concentration value and the CRP level on the clinical state of the mother-to-be.

MATERIAL AND METHODS

The research had a retrospective character. It drew on medical records of 115 GBS-positive pregnant women who went into labour in the Department of Gynaecology and Obstetrics of the Municipal Hospital in Ruda Śląska between October 2014 and May 2017.

The patients were considered as qualified for the study if they tested GBS-positive between the 35th and the 37th week of pregnancy. The mothers-to-be were covered with prophylactic antibiotic therapy, according to the guidelines of the Polish Gynaecological Society (PGS). On admission, all the patients were given routine tests to define the PCT and the CRP concentration in their blood. The correct result for the CRP level is concentration below 5 mg/l; the limit value for an acute inflammatory state is 10 mg/l (12). For PCT, the normal values are concentrations below 0.05 ng/ml (13)

The blood serum PCT concentration was found by means of immunoluminometric detection. The method makes use of monoclonal antibodies oriented against two different PCT fragments.

The study group was analysed in terms of the correlation between the CRP and PCT values and the occurrence of complications in pregnant women with PCT values higher than 0.05 ng/ml.

The clinical state of 117 newborns from those women (2 twin pregnancies) was also assessed based on medical records.

The following factors were analysed in the newborns: the CRP rate, the birth body mass, the pregnancy duration, other co-existent disease entities. Those with a raised CRP rate were complementarily tested for the presence of pathogenic bacterial flora by taking navel and ear swabs. The clinical state of the babies was analysed again 150 days after birth. The analysis also covered the impact of the mother's raised PCT concentration on the state and development of the newborn.

RESULTS

The GBS-positive pregnant patients constituted 2.25% (115 patients) of all women giving birth in the Department of Gynaecology and Obstetrics of the Municipal Hospital in Ruda Śląska in the period from October 2014 to May 2017 (5103 births in total).

Thirty patients in the group (26%) displayed a raised CRP rate, and 13 (11%) had a PCT concentration exceeding 0.05 ng/ml. In 5 cases (4%) both parameters demonstrated a raised value.

The following irregularities were observed in the group of women with a raised CRP rate: 7 cases of a raised temperature ($>38^{\circ}\text{C}$), 10 cases of bacteriuria. None of the women in this group was diagnosed with intrauterine hypotrophy. Premature rupture of

CEL PRACY

Celem badań była ocena przydatności pomiaru stężenia PCT w surowicy krwi kobiet ciężarnych GBS (+) w prognozowaniu wystąpienia zakażenia wewnątrzrodniowego płodu na wystąpienie powikłań u noworodka. Analizie poddano również wartości stężenia PCT oraz CRP u ciężarnej i ich wpływ na jej stan kliniczny.

MATERIAŁ I METODY

Program badawczy miał charakter badań retrospektywnych. W badaniu wykorzystano dokumentację medyczną 115 kobiet ciężarnych z pozytywnym wynikiem GBS, które rodziły w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym Szpitala Miejskiego w Rudzie Śląskiej, w okresie od października 2014 do maja 2017.

Podstawą kwalifikacji pacjentek do badania był dodatni wynik posiewu w kierunku GBS wykonany między 35-37 tygodniem ciąży. Pacjentki zostały objęte profilaktyczną antybiotykoterapią, zgodnie z wytycznymi PTG (Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego). U każdej pacjentki w chwili przyjęcia do szpitala wykonano rutynowe badanie określające stężenie CRP oraz stężenie PCT. Za wartości prawidłowe dla CRP przyjmuje się stężenie poniżej 5 mg/l; natomiast za punkt odcięcia dla ostrej fazy zapalnej wartość powyżej 10 mg/l (12). Za prawidłowe wartości PCT przyjmuje się stężenie poniżej 0,05 ng/ml (13).

PCT w surowicy krwi oznaczano metodą immunoluminometryczną, która polegała na użyciu przeciwciał monoklonalnych skierowanym przeciw dwóm różnym fragmentom PCT.

W grupie badanych kobiet analizowano korelację pomiędzy wartościami CRP a PCT oraz występowanie powikłań u ciężarnych z wartościami powyżej 0,05 ng/ml PCT.

Na podstawie dokumentacji medycznej dokonano analizy stanu klinicznego 117 noworodków (2 ciąży bliźniacze) badanych pacjentek.

U noworodków po urodzeniu analizowano następujące czynniki: stężenie CRP, urodzeniową masę ciała, czas trwania ciąży, współistniejące jednostki chorobowe. U dzieci z podwyższonym stężeniem CRP jako diagnostykę uzupełniającą wykonano wymaz z ucha i pępka w kierunku obecności patogennej flory bakteryjnej. Następnie po okresie 150 dni od porodu dokonano ponownej analizy stanu klinicznego dzieci. Analizowano również wpływ podwyższonego stężenia PCT u matki na stan i rozwój noworodka.

WYNIKI

Pacjentki GBS (+) stanowiły 2,25% (115 kobiet) wszystkich rodzących w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym w Szpitalu Miejskim w Rudzie Śląskiej w okresie od października 2014 do maja 2017 (ogółem 5103 porodów).

membranes (PROM) occurred in 6 cases of women with a raised CRP rate.

For patients with a higher concentration of PCT, the following were found: a raised temperature – 1 case, bacteriuria – 1 case, intrauterine hypotrophy – 1 case. No PROM occurred in this group of patients.

The presented results do not indicate any correlation between the concentration of CRP and PCT.

The 117 newborns (2 twin pregnancy) were tested for the CRP rate after delivery. Raised CRP concentrations were found in 15 newborns (13%). Two mothers in this group displayed a higher concentration of PCT. Their children were subjected to further diagnostics by taking navel and ear swabs. The tested material showed no presence of *Streptococcus agalactiae*.

Three newborns (2.5%) were diagnosed with pneumonia induced by *Streptococcus agalactiae*. The first case was diagnosed on the 50th day after birth, the second – on the 120th. The third case was diagnosed on the newborn's second day of life. This newborn's mother had raised levels of both the CRP and the PCT concentration. For the other two mothers these parameters were normal. The newborns were transferred to the neonatal ICU, where they were given appropriate treatment. The diagnosis was made based on the clinical state, laboratory tests and radiological examinations.

Seven newborns (6%) developed complications other than those related to the development of a streptococcal infection, such as: heart defects, laryngomalacia, cleft palate, hydrocephalus, trigonocephalus. The children were provided with further diagnostics and specialist care.

The clinical state of the babies was assessed again 150 days after birth. The assessment covered the body mass growth and past infections. All the babies demonstrated a normal body mass growth.

Apart from the three cases described above, no past bacterial infection was found in this group of children.

No correlation was found in the analysed group of newborns between a raised PCT concentration in the mother's blood serum and the occurrence of complications due to bacterial infections or other pathological changes in the children.

DISCUSSION

Streptococcus agalactiae is one of the major etiological factors in perinatal infections originating from the mother. Neonatal β -haemolytic streptococcal infections take a very severe course in the form of heavy pneumonia, sepsis or meningitis. The infections are characterized by a high death rate of newborns and serious complications in mothers (14, 15). For this reason, the search for new markers that could improve diagnostics and the therapeutic process effectiveness is a vital issue.

The level of procalcitonin emerges as a promising diagnostic parameter. The parameter concentration is most often determined to diagnose and differentiate the etiology of sepsis or fevers of unknown origins (16).

Wśród tej grupy pacjentek u 30 (26%) stwierdzono podwyższone stężenie CRP, a u 13 (11%) stężenie PCT było powyżej 0,05 ng/ml. W 5 (4%) przypadkach pacjentki miały podwyższone oba parametry.

W grupie kobiet z podwyższonym stężeniem CRP zaobserwowano wystąpienie następujących nieprawidłowości: u 7 kobiet podwyższoną temperaturę (powyżej 38°C), u 10 stwierdzono bakteriomocz. W tej grupie kobiet nie stwierdzono hipotrofii wewnątrzmacicznej. Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM) wystąpiło u 6 pacjentek z podwyższonym stężeniem CRP.

Natomiast u kobiet z podwyższonym stężeniem PCT podwyższoną temperaturę stwierdzono u jednej osoby, bakteriomocz również u jednej osoby oraz wystąpił 1 przypadek hipotrofii wewnątrzmacicznej. W tej grupie pacjentek nie stwierdzono wystąpienia PROM.

Powyższe wyniki nie wykazują wystąpienia korelacji pomiędzy stężeniem CRP a PCT.

W grupie 117 noworodków (2 ciąży bliźniacze) po urodzeniu oznaczano stężenie CRP. U 15 noworodków (13%) stwierdzono podwyższone stężenie tego parametru. W tej grupie drugiej matki miały podwyższone stężenie PCT. Dzieci te poddano dalszej uzupełniającej diagnostyce, polegającej na pobraniu wymazu z pępka i ucha. W badanym materiale nie stwierdzono obecności *Streptococcus agalactiae*.

U 3 noworodków (2,5%) zdiagnozowano zapalenie płuc, którego czynnikiem etiologicznym była bakteria *Streptococcus agalactiae*. Pierwszy przypadek zdiagnozowano w 50. dobie po urodzeniu, a drugi w 120. dobie. Trzeci przypadek zdiagnozowany został w drugiej dobie życia dziecka. Matka tego noworodka miała podwyższone stężenie zarówno CRP jak i PCT. U pozostałych 2 matek wyniki tych parametrów były prawidłowe. Dzieci te trafiły na OIM noworodkowy i przeszły odpowiednie leczenie. Rozpoznanie dokonano na podstawie stanu klinicznego, badań laboratoryjnych i radiologicznych.

U 7 noworodków (6%) wystąpiły powikłania inne, niezwiązane z rozwojem zakażenia paciorkowcem, do których zaliczamy: wady serca, laryngomalacja, rozszczep podniebienia, wodogłowie, trygonocefalię. Dzieci zostały objęte dalszą diagnostyką i opieką specjalistyczną.

Po 150 dobach od urodzenia ponownie zbadano stan kliniczny dzieci. Do analizowanych czynników należały: przyrost masy ciała oraz przebyte infekcje. Wszystkimi noworodkami wykazały prawidłowy przyrost masy ciała.

W badanej grupie dzieci nie stwierdzono przebytej infekcji na tle bakteryjnym, z wyjątkiem trzech wyżej opisanych przypadków zakażeń.

W badanej grupie noworodków nie wykazano żadnych zależności pomiędzy podwyższonym stężeniem PCT w surowicy krwi matki a powikłaniami ma tle zakażeń bakteryjnych lub innych zmian patologicznych u dzieci.

DYSKUSJA

Streptococcus agalactiae jest to jeden z ważniejszych czynników etiologicznych zakażeń okołopor-

Numerous attempts are now in progress to use PCT concentrations in pregnancy monitoring and in the prophylaxis of many complications and bacterial infections.

Marcello et al. indicate that the PCT level does not change during pregnancy, and the concentration values are not affected by the type of labour, anaesthesia or the childbirth-related stress (17). No significant rise in the PCT concentration was observed in own studies of women colonized with group-B streptococci. *Płonka et al.* state that a rise in the PCT concentration in pregnant women does not translate into the development of a bacterial infection in the newborn (18).

Own studies also did not confirm the findings of *Torbe*, which point to a significant increase in the PCT concentration in PROM patients being carriers of group-B streptococci compared to normal pregnancies (19).

Montagnana et al. prove that the rise in procalcitonin in the blood serum is related to the pre-eclamptic state (20). *Can et al.* also state that there is a significant correlation between heavy pre-eclamptic states and increased concentrations of procalcitonin (21). The patients included in the study group were not diagnosed with pre-eclampsia.

In own studies bacteriuria was observed in patients with a raised level of the C-reactive protein. But the PCT concentration was raised only in 1 patient. *Bilir et al.* indicate that the PCT level in the blood serum of pregnant women with asymptomatic bacteriuria (ASB) was significantly higher in the ASB group compared to the control group. Also the PCT concentration was higher in the blood serum of pregnant women with recurring ASB. According to these studies, this is an important parameter because a high level of PCT can anticipate a further risk of the urinary tract infection (22).

Own studies did not include determination of the PCT level in newborns due to the fact that the PCT concentration is physiologically higher in the postnatal period. The reference literature descriptions of susceptibility to infection and specificity of PCT concentrations in the diagnostics of neonatal infections differ from each other considerably. After the baby is born, a rise is observed in the PCT level in newborns. The values reach the peak at the age of 24-48 hours to become normal on the third day. A number of questions then arise concerning maternal and perinatal factors that may have an impact on the PCT level normal kinetics in the postnatal period (23).

However, the findings of *Ali et al.* demonstrate that determination of the PCT level in newborns during the first few days of life enables a prompt and effective diagnosis of sepsis when other symptoms have not yet occurred. They also prove a correlation between the CRP rate and the PCT level (24).

Also *Altunhan et al.* prove that determination of the PCT concentration in the blood serum of newborns is a more specific marker in the first 24 hours of life compared to the CRP rate. According to these researchers, this enables shorter and more effective pharmacological treatment (25).

dowych, którego źródłem jest najczęściej matka. U noworodka zakażenia paciorkowcami β -hemolizującymi przebiegają jako ciężkie zapalenie płuc, posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Zakażenia te charakteryzują się wysoką śmiertelnością u noworodków oraz ciężkimi powikłaniami u matek (14,15). Dlatego bardzo ważne jest poszukiwanie nowych markerów, które poprawiłyby diagnostykę oraz efektywność procesów terapeutycznych.

Takim obiecującym parametrem diagnostycznym jest PCT. Najczęściej oznaczanie stężenia tego parametru wykorzystywane jest w celu diagnozowania i różnicowania etiologii sepsy oraz stanów gorączkowych o nieustalonym pochodzeniu (16).

Obecnie trwają liczne próby wykorzystania oznaczeń stężenia PCT w kontroli przebiegu ciąży, profilaktyce licznych powikłań oraz zakażeń na tle bakteryjnym.

Badania *Marcello* i wsp. wykazały, iż poziom PCT nie zmienia się w czasie trwania ciąży oraz wartości stężenia nie zmieniają się ze względu na rodzaj porodu, rodzaj znieczulenia i stres związany z porodem (17). W badaniach własnych nie zaobserwowano znacznego wzrostu wartości stężenia PCT u kobiet, u których stwierdzono kolonizację paciorkowcami grupy B. Badania *Płonka* i wsp. potwierdzają, że wzrost stężenia PCT u kobiet ciężarnych nie wpływa się na rozwój infekcji bakteryjnej u noworodka (18).

Również badania własne nie potwierdziły badań *Torbe*, w których zaobserwowano znaczny wzrost w PCT u pacjentek z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych u nosicielek paciorkowców grupy B w porównaniu do zdrowych ciąż (19).

Montagnana i wsp. wykazali, iż wzrost prokalcytoniny w surowicy był związany ze stanem przedrzucawkowym (20). Również w badaniu *Can* i wsp. stwierdzili, że istniała znaczna korelacja pomiędzy ciężkim stanem przedrzucawkowym a podwyższonym stężeniem prokalcytoniny (21).

W badanej grupie pacjentek nie zdiagnozowano stanu przedrzucawkowego.

W badaniach własnych zaobserwowano wystąpienie bakteriomoczu u pacjentek, u których stwierdzono podwyższone stężenie białka C-reaktywnego. Tylko u jednej pacjentki wynik PCT był podwyższony. Natomiast w badaniach *Bilir* i wsp. wykazano, że poziom PCT w surowicy u kobiet w ciąży z bezobjawową bakterią (ASB) był istotnie wyższy w grupie ASB niż w grupie kontrolnej. Również stężenie PCT w surowicy było wyższe u kobiet w ciąży z nawracającym ASB. Według tych badań jest to ważny parametr, gdyż wysoki poziom PCT może przewidywać dalsze ryzyko infekcji dróg moczowych (22).

Badania własne nie objęły oznaczenia stężenia PCT u noworodków, ze względu na fizjologiczny wzrost stężenia tego parametru u noworodków. Opisanie w literaturze wrażliwości i specyficzności stężeń PCT w diagnostyce zakażenia noworodków są bardzo zróżnicowane. Po urodzeniu dziecka obserwowano wzrost PCT u zdrowych noworodków, osiągający

On the other hand, the results of the research conducted by *Philips and Mills* indicate that determination of the CRP rate is the basic parameter of neonatal sepsis diagnosis and treatment (26). Analysing own results, a considerable rise in the CRP concentration could also be noticed in newborns with pneumonia. The CRP rate was also a marker of control of the infection development – after pharmacological treatment was administered, the values returned to normal levels.

According to *Kordek*, in-labour measurements of the maternal PCT concentration do not contribute to an early prediction of infections in newborns. However, PCT concentrations in the umbilical chord or PCT venous concentrations on the second day of life seem to be related to an intrauterine infection and can be a useful tool for diagnosing early infections in newborns (27).

The PCT parameter is also used in monitoring the effectiveness of the applied therapy. A drop in the PCT concentration due to antibiotics proves that the selected treatment method is effective. This also reduces the overuse of antibiotics. A rise in the PCT level means that the infection is developing and the therapy is ineffective (28).

CONCLUSIONS

The analysed PCT parameter is successfully used in the diagnostics of infections of the respiratory and the urinary system, sepsis in the first place. But no correlation was found in the analysed group of the GBS-positive pregnant women between a raised PCT concentration and the occurrence of complications in mothers. No such correlation was found either with a raised CRP rate and an enhanced procalcitonin concentration. Abnormal PCT levels in the mother did not involve a higher frequency of the occurrence of complications – bacterial infections mainly – in the newborns. However, as a new diagnostic marker, procalcitonin requires further studies and analyses to be used in the prophylaxis and fast diagnostics of bacterial infections in newborns.

REFERENCES

1. Bigos M, Łysakowska M, Wasiela M. Zakażenia okołoporodowe o etiologii *Streptococcus agalactiae*. Post Mikrobiol 2012;51:299-308.
2. Sajdak S, Kampioni M. Profilaktyka zakażeń paciorkowcami grupy B (GBS) w ginekologii i neonatologii. Forum zakażeń. 2012;3(1):37-41.
3. Kornacki J, Kornacka A, Skrzypczak J, et al. Wyniki perinatologiczne u kobiet- nosicierek paciorkowców grupy B. Klin Perinatol Ginekol 2004;40(1):24-9.
4. Szwabowicz K, Panasiuk A. Nosicielstwo paciorkowca grupy B u kobiet ciężarnych – standardy postępowania. Przegl Epidemiol 2012; 66:33-8.

szczyt w 24-48 h i normujący się w trzeciej dobie życia. Pozostaje więc wiele pytań dotyczących czynników matczynych i okołoporodowych, które mogą wpływać na normalną kinetykę PCT w okresie pourodzeniowym (23).

Jednakże badania *Ali* i wsp. wykazały, że oznaczenie stężenia PCT u noworodków w pierwszych dobach życia pozwala skutecznie i szybko zdiagnozować sepsę, gdy nie występują jeszcze inne objawy. Autorzy wykazali też korelację pomiędzy stężeniem CRP a PCT (24).

Również *Altunhan* i wsp. wykazali, iż oznaczenie stężenia PCT w surowicy noworodków jest bardziej specyficznym markerem od CRP w pierwszej dobie życia. Według tych badaczy pozwala to skuteczniej leczyć (25).

Natomiast badania *Philipsa* i *Millsa* pokazują, iż oznaczenie poziomu CRP jest podstawowym parametrem diagnozowania i leczenia sepsy u noworodków (26). W przeanalizowanych badaniach własnych również stwierdzono znaczny wzrost stężenia CRP u noworodków z zapaleniem płuc. Był to również marker kontroli rozwoju infekcji, którego stężenie po zaordynowaniu leczenia farmakologicznego osiągnęło wartości prawidłowe.

Według *Kordka* pomiar stężenia matczynego PCT w czasie porodu nie przyczynia się do wczesnego przewidywania zakażeń u noworodka. Jednakże stężenia PCT w pępowinie, jak również jej żyłne stężenia w drugim dniu życia, wydają się być związane z infekcją wewnątrzmaciczną i mogą być użytecznym narzędziem w diagnozowaniu wczesnego zakażenia noworodka (27).

PCT jest również wykorzystywane w monitorowaniu skuteczności zastosowanej terapii. Spadek stężenia PCT po zastosowanej antybiotykoterapii świadczy o skutecznym leczeniu. Dzięki temu zmniejsza się nadużywanie antybiotyków. Wzrost stężenia oznacza dalszy rozwój zakażenia oraz nieskuteczną terapię (28).

WNIOSKI

Analizowany parametr PCT jest z sukcesem wykorzystywany w diagnostyce zakażeń układów oddechowych oraz moczowych, a przede wszystkim w diagnostyce sepsy. Natomiast w badanej grupie kobiet ciężarnych GBS (+) nie wykazano zależności pomiędzy podwyższonym stężeniem PCT a powikłaniami u matek. Nie stwierdzono również korelacji podwyższonego stężenia CRP i podwyższonego stężenia prokalcytoniny. Nieprawidłowy wynik PCT u matki nie wykazał zwiększonej częstotliwości wystąpienia powikłań u noworodków, głównie zakażeń na tle bakteryjnym. Jednakże jest to nowy marker diagnostyczny, który wymaga dalszych badań oraz analiz w celu wykorzystania go w profilaktyce, szybkiej diagnostyce zakażeń bakteryjnych u noworodków.

5. Heczko P, Niemiec T, Lauterbauch R, et al. Zalecenia dotyczące wykrywania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków spowodowanych przez ten drobnoustrój. *Zakażenia* 2008;2:20-6.
 6. Waniczek D, Macyszyn. Prokalcytonina – nowy marker uogólnionej odpowiedzi zapalnej organizmu. *Pol Przegl Chirur* 1999;7(8):857-61.
 7. Assicot M, Gendrei D, Garsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
 8. Wrodycki W. Przydatność oznaczania stężenia prokalcytoniny (PCT) w surowicy krwi chorych diagnozowanych w oddziałach obserwacyjno-zakaźnych. *Przegl Epidemiol* 2003;57:211-9.
 9. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *Sci World J* 2010;10:1941-6.
 10. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope or more or less? *Swiss Med. Wkly* 2005;135:451-60.
 11. Meisner M. Procalcitonin (PCT) – A new, innovative infection parameter. *Biochemical and clinical aspects*. Thieme; Stuttgart, New York, 2000: ISBN 3-13-105503-0
 12. Laborada G, Rego M, Jain A, et al. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. *Am. J. of Perinatol.* 2003;20:491-501.
 13. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:679-88.
 14. Simonsen K, Anderson-Berry A, Delair S, et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):21-42.
 15. Gospodarek E, Racinowski F. *Streptococcus agalactiae* – istotny patogen okresu noworodkowego. *Med Biol Sci* 2009;23:5-10.
 16. El-Azeem A, Hamdy G, Saraya M, et al. The role of procalcitonin as a guide for the diagnosis, prognosis, and decision of antibiotic therapy for lower respiratory tract infections. *Egypt. J Chest Dis Tuberc* 2013;62:687-95.
 17. Assumma M, Signore F, Pacifico L, et al. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Biochem* 2000;46(10):1583-7.
 18. Plonka T, Bilar M, Sipak-Szmigiel O, et al. Concentration of procalcitonin in maternal blood, amniotic fluid and in umbilical cord blood as an indication of neonatal infection. *Med Wieku Rozwoj* 2006;10(4):1043-53.
 19. Torbe A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm* 2007;2007:35782.
 20. Montagnana M, Lippi G, Albiero G, et al. Procalcitonin values in pre-eclamptic women are related to severity of disease. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1050-1.
 21. Can M, Sancar E, Harma M. et al. Inflammatory markers in pre-eclamptic patients. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1469-72.
 22. Bilir F, Akdemir N, Ozden S, et al. Increased serum procalcitonin levels in pregnant patients with asymptomatic bacteriuria. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013;12:25.
 23. Park I, Lee SH, Yu ST Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis. *Korean J Pediatr* 2014;57(10):451-6.
 24. Ali AM, Moaz MA, Ghoniem E, et al. Reliability of serum procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in neonates. *Egypt. J Immunol* 2008;15(1):75-84.
 25. Altunhan H, Annagur A, Ors R. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis* 2011;15:854-8.
 26. Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics.* 2000;106(1):E4.
 27. Kordek A, Giedrys-Kalemba S, Nikodemski T, et al. Procalcitonin as a marker of perinatal infection in newborn – preliminary data. *Ginekol. Pol.* 2002;73(8):727-31.
 28. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *Sci World J.* 2010;10:1941-6.
- Received: 17.08.2017
 Accepted for publication: 30.11.2017
 Otrzymano: 17.08.2017 r.
 Zaakceptowano do publikacji: 30.11.2017 r.
- Address for correspondence:**
Adres do korespondencji:
 Dominika Mucha,
 ul. Leśna 33, 41-706 Ruda Śląska
 tel. 501 641 181,
 e-mail: dominika.mucha97@gmail.com