

Rafał Nazimek
Leszek Brongel
Waldemar Hładki
Jacek Lorkowski
Marek Trybus
Beata Kuśnierz¹

Prokalcytonina jako wczesny i nieinwazyjny marker powikłań septycznych u chorych z ciężkimi i mnogimi obrażeniami ciała

Procalcitonin as an early and non-invasive score of septic complications in patients with severe and multiple trauma

Klinika Medycyny Ratunkowej i Obrażeń
Wielonarządowych II Katedry Chirurgii Ogólnej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie
Kierownik Katedry:
Prof. dr hab. med. Danuta Karcz
Kierownik Kliniki: Dr hab. med. Leszek Brongel

¹Katedry Biochemii Klinicznej CM UJ
Kierownik Katedry:
Prof. dr hab. med. Jerzy Naskalski

Słowa kluczowe:

procalcitonin
TNF alfa
IL-6
SIRS
MODS
MOF
ARDS
LSO

Key words:

prokalcytonina
TNF alfa
IL-6
SIRS
MODS
MOF
ARDS
LSO

Izolowany wzrost stężenia prokalcytoniny (PTC), prekursora kalcytoniny, zbudowanego ze 116 aminokwasów, występuje w ciężkich zakażeniach bakteryjnych, a zwłaszcza w posocznicy i w zespole niewydolności wielonarządowej. PCT jest nowym parametrem diagnostycznym o odmiennych od innych markerów stanu zapalnego właściwościach. Celem pracy było sprawdzenie, czy PCT może być użytecznym parametrem służącym do monitorowania chorych z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała? Materiał kliniczny stanowili chorzy hospitalizowani pomiędzy lutym 2003 roku a wrześniem 2005 roku w II Katedrze Chirurgii CM UJ. Prospektywnie PCT oznaczono u 20 chorych z lekkimi obrażeniami ciała, o ciężkości LSO poniżej 3 punktów i u 20 chorych z obrażeniami ciężkimi, o ciężkości LSO >7 punktów. U wszystkich chorych przeprowadzono badania kliniczne i biochemiczne zgodnie z formularzem, który, w analizie do oceny przedstawionych powyżej grup objął łącznie 23 parametrów klinicznych i biochemicznych. Badania przeprowadzane zostały w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia, oraz w kolejnych trzech dobach. Wykazano, że wraz ze wzrostem ciężkości obrażeń ciała rośnie poziom PCT oznaczanej w kolejnych 4 dobach po urazie. Chorzy, którzy przeżyli, mieli w przybliżeniu 5 razy wyższy poziom PCT w surowicy krwi w porównaniu z pacjentami, którzy zmarli. Wykazano też, iż istnieje statystycznie istotna różnica pomiędzy chorymi bez powikłań, a chorymi z ALI (acute lung injury) - $p < 0,0001$ lub ARDS - $p < 0,0001$. W klasycznej analizie dyskryminacyjnej, w rankingu mocy dyskryminacyjnej powikłań, PCT znajduje się na drugim miejscu spośród 23 zmiennych. Wniosek: PCT może być dobrym markerem stanu zapalnego służącym do monitorowania chorych z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała.

Introduction: Procalcitonin (PCT), a 116-amino acid precursor protein of calcitonin, is selectively induced in severe bacterial infection and also in sepsis or multiple organ dysfunction syndrome. PCT is a novel diagnostic parameter with features different from other inflammatory response indicators. Aim: Can PCT be used as a monitoring parameter in critically ill patients with multiple trauma? Patients between february 2003 and september 2005 were prospectively included in our study: 20 patients with LSO below 3 points and 20 patients with LSO greater than 7 points. There were performed clinical and biochemical examinations. Finally it was used 23 parameters. Examinations were performed during 24 hours from admitting and during next 3 days. The rise of PCT level is in proportion to severity of injury. The patients, who alived, have 5 times higher level of PCT, then those, who died. It is statistical characteristic difference in patients without complications and those with ALI – acute lung injury – $p < 0.0001$ or ARDS – $p < 0.0001$. PCT is et the second place in classic discriminative analyze as a marker of infection from 23 parameters. Conclusion: PCT seems to be a good monitoring parameter in critically ill patients in ICU with multiple trauma.

Adres do korespondencji:

Responsible for correspondence:

Dr med. Rafał Nazimek
Klinika Medycyny Ratunkowej i Obrażeń
Wielonarządowych II Katedry Chirurgii Ogólnej
CM UJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21
Tel. kom. 605-236-498
e-mail: rafnaz@wp.pl

Wstęp

We współczesnym świecie stały rozwój cywilizacyjny niesie ze sobą wiele udogodnień życia, ale także związany jest ze stałym wzrostem ilości i ciężkości urazów, a w tym ciężkich, mnogich obrażeń ciała (MOC) [1,2].

Urazy i ich następstwa pozostają, z uwagi na wciąż rosnącą ich liczbę i ciężkość, jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. W grupie ludzi

dorosłych poniżej 45 roku życia stanowią pierwszą co do częstości przyczynę zgonów, a w całej populacji znajdują się na trzecim miejscu [1-4]. Na całym świecie, a także w Polsce, zapadalność i śmiertelność związane z urazami, a szczególnie z mnogimi obrażeniami ciała, stale wzrastają. Dla bardziej precyzyjnego określenia ciężkości obrażeń często używana jest konkretna, liczbowa wartość jednej z popularnych anatomicznych skal

Tabela IFormularz badania.
Examination cart.

Chory:		Data urodzenia:		Data hospitalizacji:	
Rozpoznanie:					
Przy przyjęciu:		GCS	RTS	LSO	ISS
Skrót	Parametr	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4
Skrót	Parametr	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4
Glukoza	Glukoza				
Mocznik	Mocznik				
Kreatynina	Kreatynina				
CPK	Kinaza fosfokreatynowa				
Aspat	Aspat				
Alat	Alat				
Na	Sód				
K	Potas				
PCT	Prokalcytonina				
TNF alfa	Czynnik martwicy nowotworów				
IL-6	Interleukina 6				
IL-8	Interleukina 8				
IL-10	Interleukina 10				
SAA	S-amyloid A				
WBC	Leukocyty				
RBC	Erytrocyty				
HGB	Hemoglobina				
HCT	Hematokryt				
MCV	Średnia objętość krwinki czerwonej				
MCH	Średnia zawartość hemoglobiny				
MCHC	Średnie stężenie HGB w krwince czerwonej				
PLT	Trombocyty				
RDW-SD	Wskaźnik szerokości rozproszenia krwinek czerwonych				
RDW-CV	Miara rozkładu objętości krwinek czerwonych				
PDW	Szerokość rozkładu płytek				
MPV	Średnia objętość płytek				
P-LCR	Wskaźnik dużych płytek				
NEUT	Neutrofile				
LYMPH	Limfocyty				
MONO	Monocyty				
EO	Eozynofile				
BASO	Bazofile				

(zazwyczaj system AIS – ISS, tj. *Abbreviated Injury Scale – Injury Severity Score*, lub w Polsce LSO, tj. Liczbowa Skala Obrażeń), której przekroczenie pozwala zakwalifikować chorego do grupy MOC. [5]. MOC stanowią 10-20% wszystkich chorych hospitalizowanych z powodu urazów, a zapadalność oceniana jest w Polsce na 100 na 100 tysięcy [1,2].

MOC nie są jednak prostą sumą do-

znanych obrażeń. Stanowią one złożony problem medyczny, często wywołujący stan bezpośredniego zagrożenia życia, wymagający nierzadko natychmiastowego, limitowanego czasem, działania zarówno na etapie diagnostyki, jak i leczenia [1,2].

Znakomitą większość chorych z MOC stanowią ludzie młodzi – średnia wieku wynosi tu ok. 42 lata. Znacznie częściej

(około dwukrotnie) obrażeniom mnogim ulegają mężczyźni. Śmiertelność w MOC, mimo intensywnego rozwoju nowych technik diagnostycznych i leczniczych, wynosi w różnych ośrodkach 10-15%, a nawet 25% [1,2]. Leczenie chorych z MOC wymaga współdziałania wielu specjalistów różnych dziedzin – m.in. chirurga, ortopedy, anestezjologa, neurochirurga, nierzadko urologa, okulisty, chirurga plastycznego i innych. Każdy proces leczniczy wymaga zazwyczaj uzupełnienia długotrwałą rehabilitacją.

Wiele prac w ostatnich latach poświęca się na świecie problemowi metabolicznych skutków urazu. W rozwiązaniu niektórych kwestii widzi się możliwość poprawy wyników leczenia ofiar wypadków w sytuacji, gdy coraz więcej dociera do szpitala, jest wyprowadzanych ze wstrząsu, efektywnie operowanych i początkowo zdaje się pomyślnie rokować. Później chorzy ci giną jednak w następstwie powikłań rozwijającej się, także po urazie, ogólnoustrojowej zapalnej reakcji obronnej – SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) [6,7].

Jeśli SIRS i MODS (*multiorgan dysfunction syndrome*) opisują podobny proces, to można mówić, że SIRS stanowi prawidłową, obronną odpowiedź ustroju na zagrażające życiu zmiany homeostazy, zaś MODS (odpowiedź o coraz większym nasileniu) jest jego niekorzystnym, choć wciąż jeszcze odwracalnym zakończeniem. Ma on charakter postępujący i w swej najbardziej zaawansowanej postaci przynosi pełną niewydolność wielu narządów – MOF (*multiorgan failure*). Jest to tym ważniejsze, że SIRS jest odpowiedzią ustroju nie tylko na uraz, wstrząs hipowolemiczny czy resuscytację, ale też na szereg innych stanów chirurgicznych, jak zakażenie czy niedokrwienie.

Wraz z upośledzeniem funkcji coraz większej liczby narządów czy układów rokowanie pogarsza się. Monitorowanie nasilenia MODS obejmuje parametry świadczące o funkcji układu oddechowego (najczęściej wymienia się tu stosunek PO_2 do FiO_2 – zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej), nerek (poziom kreatyniny), wątroby (poziom bilirubiny), układu sercowo-naczyniowego (tętno, ciśnienie krwi, pH), centralnego systemu nerwowego (mierzona skalą śpiączki – *Glasgow Coma Scale*) i układu krzepnięcia (liczba płytek krwi) [7].

Ciężki uraz, stanowi „pierwszy cios”. Odpowiedź obronna ustroju na uraz, wstrząs i resuscytację obejmuje uwolnienie

nie szeregu mediatorów zapalenia, które początkowo rozpoczynają proces naprawy. Nawet jednak w lżejszych przypadkach może nastąpić „drugi cios”, którym bywa nieadekwatne lub niewłaściwe leczenie (np. dalsze niepotrzebne, lub w niewłaściwym czasie wykonane operacje), a przede wszystkim zakażenie [1,2]. Łamią one zestrojoną, wieloczynnikową reakcję ustroju – SIRS. Rozlane zaburzenia mikrokrążenia prowadzą do upośledzenia funkcji komórki. Wtórnie, ciężkie defekty immunologiczne pogłębiają powikłania septyczne i prowadzą do procesów autodestrukcyjnych.

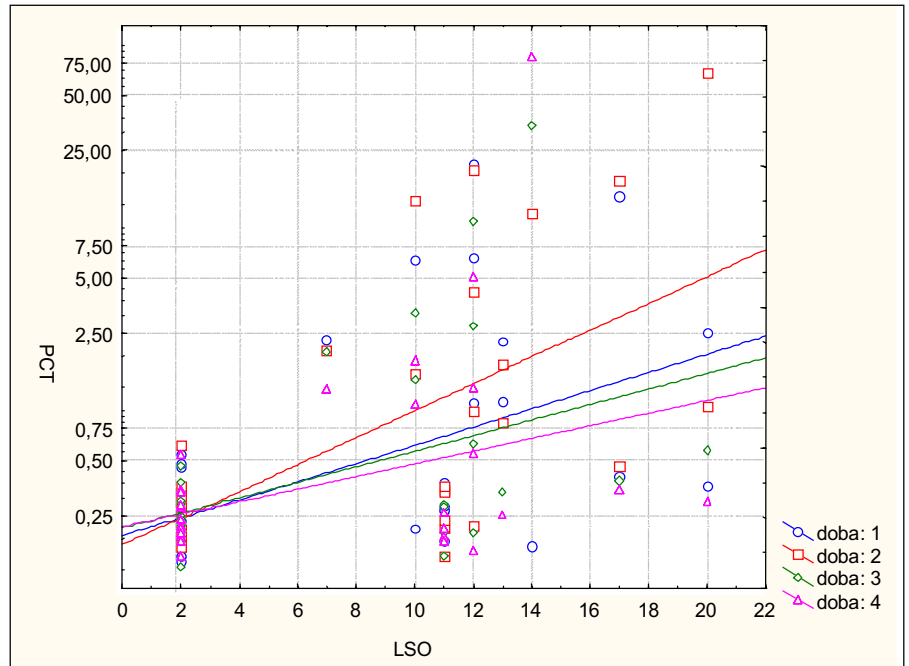
Teoria ta jest obecnie najbardziej powszechnie akceptowana przez badaczy zajmujących się tym problemem. Tak więc, niezależnie od różnych sposobów monitorowania ciężkości samego urazu, możliwe jak najwcześniejsze wykrycie rozwijającej się infekcji staje się sprawą o podstawowym znaczeniu.

Brak jednak pewności, może z wyjątkiem interleukiny 6, co do prawdziwej natury mediatorów, a także ich antagonistów. Nadal nie dowiedziono, że są one próbą obrony ustroju, jak i że są dla niej zabójcze. Nie znaleziono też korelacji poziomów cytokin pozwalających na rokowanie o ciężkości stanu pacjenta [8-11]. Wiadomo tylko, że w pierwszych minutach po „urazie” (zakażenie, uraz mechaniczny, oparzenie itd.) dochodzi do wzrostu poziomu Il-1 β i TNF α , a one z kolei uruchamiają szereg procesów kaskadowych.

W podsumowaniu można więc powiedzieć, że aktualny stan wiedzy o reakcji obronnej ustroju na uraz w następstwie „5 I” (*illness, injury, ischemia, inflammation, infection*) nadal pozwala jedynie na zapobieganie i wczesne leczenie zakażenia.

W tej sytuacji usprawiedliwione jest poszukiwanie metod pozwalających na jak najpewniejsze i najszybsze rozpoznanie rozwijającego się zakażenia. Obok szeregu badań obrazowych, wykonywanych wielokrotnie, obok licznych niespecyficznych badań laboratoryjnych, parametrami, które w tym względzie mogą okazać się wartościowe rokowniczo, okazują się m.in. zachowania niektórych cytokin i hormonów, a wśród nich prokalcytoniny (PCT) [12,13,14].

W wyniku wielu badań naukowych i eksperymentów medycznych określono budowę oraz zachowanie się prokalcytoniny w organizmie człowieka. Nadal jednak nie wiemy nic na temat jej biologicznej roli. Ustalono, że związek ten jest gli-



Rycina 1

Zależność pomiędzy poziomem PCT a ciężkością obrażeń (LSO) w kolejnych 4 dobach po urazie.
Correlation between the level of PCT and severity of injury in the first four days.

koproteina złożona z 116 aminokwasów i masie cząsteczkowej około 13 kD [12, 13]. Powstaje ona w komórkach okołopęcherzykowych (komórki C) tarczycy. W normalnych warunkach poziom PCT w surowicy krwi wynosi mniej niż 0,1 ng/ml, a więc poniżej wykrywalności za pomocą obecnie stosowanych wyrafinowanych i dokładnych metod, np. immunoassay [2]. Ilość wspomnianego prohormonu gwałtownie wzrasta w sytuacji, gdy mamy do czynienia z infekcją pochodzenia bakteryjnego, pasożytniczego, czy grzybiczego. W tych przypadkach poziom prokalcytoniny może rosnąć do 100 i więcej ng/ml [12-14]. Nie dotyczy to infekcji pochodzenia wirusowego.

U pacjentów, u których wcześniej z różnych przyczyn wykonano totalną tyroidektomię, PCT jest nadal wydzielana w znacznych ilościach w przebiegu tego typu infekcji. Prokalcytonina jest wówczas prawdopodobnie produkowana przez makrofagi i monocyty znajdujące się w wątrobie, śledzionie i płucach oraz te krążące we krwi [15]. Bierze się również pod uwagę komórki neuroendokryne (układ APUD) co jednak nie zostało do chwili obecnej jednoznacznie określone.

Kinetyka PCT została określona między innymi na podstawie badań polegających na wstrzykiwaniu zdrowym osobom endotoksyny *Escherichia coli*. Stwierdzono, że poziom PCT zaczyna wzrastać między 2 a 3 godziną po iniekcji i osiąga swój szczyt po ok. 12 godzinach. Stały poziom (*plateau*) utrzymuje

się do 48 godzin, a następnie zaczyna opadać zgodnie z czasem półtrwania [16].

Istnieje ścisły związek między wzrostem poziomu prokalcytoniny a nasileniem się zespołu SIRS [12,14]. Obecnie przyjmuje się, że stężenie PCT powyżej 0,5 ng/ml zawsze oznacza obecność ostrego procesu zapalnego. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że dzięki PCT jesteśmy w stanie ocenić nasilenie procesu zapalnego. W przebiegu SIRS o podłożu nieinfekcyjnym stężenie PCT w surowicy krwi wynosi ok. 1 ng/ml. Symptomy SIRS z jednoczesnym wykazaniem obecności infekcji świadczą o obecności posocznicy. Poziom PCT w tym przypadku jest ok. 4 razy wyższy niż w SIRS. W ciężkiej sepsie i we wstrząsie septycznym stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi jest jeszcze odpowiednio 10 i więcej niż 10 razy wyższe [7]. Właściwe postępowanie, w postaci np. chirurgicznego usunięcia martwiczko zmienionych struktur tkankowych, winno mieć swoje odbicie w spadku i normalizacji poziomu prokalcytoniny. Nie zawsze jest to równoznaczne z całkowitą eliminacją drobnoustroju, lecz wskazuje na to, że infekcja w pewnym stopniu została zahamowana. Natomiast obserwowane nadal podwyższone wartości prokalcytoniny świadczą o utrzymywaniu się procesu infekcyjnego, jak też o braku skuteczności działań terapeutycznych. Taki stan jest zwykle rokowniczo dla chorego niepoomyślny [12].

Tabela II

Korelacja pomiędzy poziomem PCT a urazem poszczególnych okolic ciała.
Correlation between the level of PCT and trauma of the body part.

Parametr	Poziom	Ocena	SEE	LCI	UCI	Z	Pr > wartość bezwzględna z Z
Intercept		-1,34	0,28	-1,89	-0,78	-4,72	<0,0001
Dzień	1	-0,16	0,26	-0,67	0,36	-0,59	0,5522
Dzień	2	-0,19	0,19	-0,57	0,19	-0,99	0,3213
Dzień	3	-0,18	0,12	-0,42	0,05	-1,51	0,1309
Dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00		
Wiek		0,00	0,00	-0,01	0,01	0,57	0,5666
Przeżycie	0	1,59	0,55	0,51	2,66	2,89	0,0039
Brak przeżycia	1	0,00	0,00	0,00	0,00		
Głowa		0,24	0,14	-0,03	0,51	1,75	0,0800
Klatka piersiowa		0,06	0,10	-0,14	0,26	0,60	0,5469
Brzuch		0,36	0,12	0,12	0,59	2,93	0,0033
Miednica		0,01	0,18	-0,33	0,36	0,07	0,9478
Kręgosłup		0,60	0,23	0,14	1,05	2,57	0,0101
Kończyny górne		-0,30	0,35	-0,98	0,39	-0,85	0,3959
Kończyny dolne		-0,17	0,11	-0,40	0,05	-1,54	0,1239
Głowa* dzień	1	-0,27	0,10	-0,46	-0,08	-2,78	0,0054
Głowa* dzień	2	-0,14	0,08	-0,29	0,00	-1,91	0,0560
Głowa* dzień	3	-0,06	0,03	-0,12	0,00	-2,00	0,0457
Głowa* dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00		
Kl. piers. *dzień	1	0,61	0,11	0,39	0,83	5,54	<0,0001
Kl. piers. *dzień	2	0,55	0,09	0,38	0,72	6,44	<0,0001
Kl. piers. *dzień	3	0,26	0,04	0,19	0,33	7,15	<0,0001
Kl. piers. *dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00		
Brzuch*dzień	1	-0,24	0,11	-0,45	-0,02	-2,12	0,0342
Brzuch*dzień	2	-0,22	0,08	-0,38	-0,06	-2,71	0,0068
Brzuch*dzień	3	-0,06	0,03	-0,13	0,01	-1,74	0,0814
Brzuch*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00		
Miednica*dzień	1	-0,05	0,16	-0,37	0,27	-0,32	0,7458
Miednica*dzień	2	0,18	0,10	-0,01	0,38	1,89	0,0592
Miednica*dzień	3	0,01	0,05	-0,09	0,10	0,19	0,8479
Miednica*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00		
Kręgosłup*dzień	1	-0,71	0,21	-1,13	-0,29	-3,30	0,0010
Kręgosłup*dzień	2	-0,55	0,14	-0,81	-0,28	-4,06	<0,0001
Kręgosłup*dzień	3	-0,25	0,06	-0,36	-0,13	-4,08	<0,0001
Kręgosłup*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00		
Kończ. g.*dzień	1	0,50	0,27	-0,02	1,02	1,90	0,0575
Kończ. g.*dzień	2	0,30	0,20	-0,10	0,69	1,46	0,1453
Kończ. g.*dzień	3	0,05	0,12	-0,18	0,28	0,40	0,6876
Kończ. g.*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00		
Kończ. d. *dzień	1	0,18	0,13	-0,08	0,45	1,36	0,1739
Kończ. d. *dzień	2	0,17	0,10	-0,03	0,36	1,70	0,0891
Kończ. d. *dzień	3	0,12	0,06	0,01	0,24	2,07	0,0387
Kończ. d. *dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00		

Material i metody

Prospektywnym badaniem klinicznym objęto 40 chorych hospitalizowanych w trybie doraźnym w Klinice Medycyny Ratunkowej i Obrażeń Wie-

lonarządowych wchodzącej w skład II Katedry Chirurgii CMUJ w Krakowie w okresie od 18.02.2003 roku do 27.09.2005 roku. Do analizy statystycznej wzięto pod uwagę dwie grupy chorych:

1. Badani – chorzy z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała (do grupy tej zaliczono chorych powyżej 14 roku życia o ciężkości obrażeń ocenionej na co najmniej 7 punktów wg LSO). Zatem do grupy tej włączono 20 chorych w tym 13 mężczyzn i 7 kobiet. Średnia wieku w tej grupie wyniosła 37,5 roku.

2. Grupa kontrolna – (podobnie jak poprzednio, wzięto pod uwagę chorych powyżej 14 roku życia, hospitalizowanych z powodu drobnych obrażeń ciała o ciężkości nie przekraczającej 2 punktów wg LSO). Do grupy tej zakwalifikowano 20 osób w tym 11 mężczyzn i 9 kobiet. Średnia wieku w tej grupie wyniosła 50,85 roku.

Poziom PCT oznaczano w czterech kolejnych dobach chorych pobytu w klinice.

U wszystkich chorych przeprowadzono badania kliniczne i biochemiczne zgodnie z formularzem (tab.1). W ostatecznej analizie do oceny przedstawionych powyżej grup użyto łącznie 34 parametrów klinicznych i biochemicznych.

Badania przeprowadzane zostały w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia („Dzień 1”) oraz w kolejnych trzech dobach hospitalizacji. Krew pobierano do próbek próżniowych, a następnie w czasie nieprzekraczającym 1 godziny, była w odpowiedni sposób zabezpieczana do dalszych badań.

Badania biochemiczne wykonywano w surowicy krwi za pomocą automatycznego analizatora biochemicznego Hitachi 917 Automatic Analyzer (Roche Diagnostica). Służyły one zarówno do procesu diagnostycznego, jak również wykorzystywane były do monitorowania stanu pacjenta.

Badanie morfologii krwi obwodowej wykonywano przy użyciu analizatora hematologicznego Sysmex XE-2100 (Roche Diagnostica) z systemem różnicowania krwinek białych na pięć kategorii (5Diff). Różnicowanie to oparte jest na kryterium impedancyjnego pomiaru średnicy komórki oraz na technice rozpraszania wiązki światła laserowego poprzez poszczególne komórki lokalizowane w strumieniu cieczy na drodze ogniskowania izodynamicznego.

Wyniki

Wraz ze wzrostem stopnia ciężkości obrażeń ciała, wyrażonej za pomocą skali LSO, rośnie poziom PCT oznaczanej w kolejnych 4 dobach po urazie (rycina 1). U chorych z niewielkimi obrażeniami (? 2 punktów wg. skali LSO) nie obserwujemy wzrostu średniego stężenia PCT w surowicy krwi. Natomiast w grupie chorych z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała najwyższe średnie stężenie PCT obserwujemy w dobie 2 (ok. 7,5 ng/ml). W dobie 1,3 i 4 średnie stężenia PCT są do siebie zbliżone i utrzymują się na poziomie ok. 1,5 ng/ml. Oznacza to, że istnieje 5-krotna różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy dołą 2 i 1,3 oraz 4.

Istnieje ścisły związek pomiędzy średnim stężeniem PCT w surowicy krwi a wiekiem chorych: wraz ze wzrostem wieku zmniejsza się średnie stężenie PCT. Różnica w średnim stężeniu PCT jest duża dla pacjentów „młodych” i wynosi średnio 8,9 ng/ml, a mała dla chorych w wieku podeszłym, gdzie wynosi średnio 0,22 ng/ml (wyjątek stanowi doba 2, gdzie różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy badanymi grupami nie zależy od wie-

Tabela IIIKrokowa analiza dyskryminacyjna.
Discrimination analysis.

	Lambda Wilksa	Cząstkowa lambda Wilksa	F usun. (2.14)	Poziom p	Toler.	1-Toler. (R-kwad)
RTS	0,021883	0,357463	12,58245	0,000746	0,263094	0,736906
Glukoza	0,010472	0,747006	2,37074	0,129799	0,400027	0,599973
Aspat	0,010450	0,748599	2,35080	0,131749	0,033984	0,966016
Neutrofile	0,014733	0,530954	6,18381	0,011896	0,126198	0,873802
TNF alfa	0,015435	0,506792	6,81238	0,008586	0,069252	0,930748
PCT	0,021881	0,357502	12,58029	0,000746	0,040903	0,599098
ISS	0,013464	0,580983	5,04855	0,022343	0,178910	0,821090
Limfocyty	0,012578	0,621937	4,25515	0,035994	0,163948	0,836052
Kreatynina	0,009191	0,851116	1,22450	0,323535	0,066426	0,933573
HCT	0,012351	0,633348	4,05237	0,040879	0,093397	0,906604
P-LCR	0,018094	0,432323	9,19159	0,002823	0,003950	0,996050
PDW	0,015794	0,495299	7,13288	0,007313	0,023034	0,976966
MPV	0,011924	0,656054	3,66985	0,052309	0,007049	0,992951
MCH	0,017468	0,447814	8,63148	0,003611	0,198077	0,801923
IL-6	0,012991	0,602140	4,62520	0,028700	0,118761	0,881239
WBC	0,012566	0,622490	4,24517	0,036218	0,103479	0,896521
Na	0,014150	0,552838	5,66193	0,015783	0,241874	0,758126
Bazofile	0,015075	0,518890	6,49033	0,010128	0,182209	0,817791
Mocznik	0,013862	0,564326	5,40418	0,018227	0,148558	0,851442
Alat	0,012899	0,606450	4,54258	0,030169	0,013769	0,986231
IL-10	0,010022	0,780505	1,96856	0,176453	0,115801	0,884199
PLT	0,009313	0,839971	1,33362	0,295019	0,275038	0,724962
Eozynofile	0,009075	0,861982	1,12082	0,353579	0,368767	0,631233

ku i wynosi 7,22 ng/ml – rycina 2).

Chorzy, którzy przeżyli, mieli w przybliżeniu 4,9 razy wyższy poziom PCT w surowicy krwi w porównaniu z pacjentami, którzy zmarli (tabela II).

Przy wykorzystaniu metod statystycznych stwierdzono, że takie parametry jak Alat, Aspat, kreatynina, CPK oraz TNF alfa i IL-6 wykazują daleko idące podobne zachowanie się po urazie w zestawieniu z PCT (rycina 3, tabela III).

Wykazano, iż istnieje statystycznie istotna różnica pomiędzy chorymi bez powikłań, a chorymi z ALI (acute lung injury) – $p < 0,0001$ lub ARDS (*adult respiratory distress syndrome*) – $p < 0,0001$ przy jednoczesnym braku istotnej różnicy pomiędzy chorymi z ALI (*acute lung injury*), a chorymi z ARDS – $p = 0,0773$. W klasycznej analizie dyskryminacyjnej, w rankingu mocy dyskryminacyjnej powikłań, PCT znajduje się na drugim miejscu spośród 23 zmiennych.

Omówienie

W ostatnich latach, głównie z powodu ciągłego rozwoju szybkich środków transportu, powiększania się aglomeracji ludzkich i starzenia się populacji, na ca-

łym świecie notuje się wzrost częstości i ciężkości urazów [1-6,17]. Dominują tu młodzi mężczyźni, o średniej wieku ok. 45 lat [3,4,18,19]. Mimo szybkiego rozwoju medycyny i nowych metod diagnostycznych i leczniczych, śmiertelność w ciężkich, zwłaszcza mnogich, obrażeniach ciała pozostaje bardzo wysoka [17,18,20,21].

Jej powodem jest najpewniej towarzysząca rozległym zniszczeniom tkanek, nadmierna aktywacja układu odpornościowego, prowadząca poprzez zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) [22], do niewydolności narządowej (MODS, MOF) [8-10,21,23-25]. Stąd też aktualnie znaczna część badań światowych próbuje określić rokowanie u chorego przez ocenę nasilenia odpowiedzi zapalnej, wyciągając wnioski na podstawie poziomu CRP, cytokin prozapalnych, rozpuszczalnych receptorów leukocytarnych i molekuł adhezyjnych, czy PCT [6,9,11,26]. Oznaczenia powyższe, ze względu na ich cenę i różnice wyników wynikające z metodyki wciąż jeszcze nie mogą stanowić standardu diagnostycznego. W niniejszej pracy oceniając odpowiedź zapalną skupiono się na oznaczeniu poziomu PCT oraz niektórych cytokin zarówno pro- jak i

i przeciwzapalnych (TNF alfa, IL-6, IL-8 i IL-10). Podobnie jak w innych doniesieniach [6,8,9,26,27] w grupie parametrów biochemicznych o daleko idącym podobnym zachowaniu się po urazie w zestawieniu z PCT wykazują między innymi TNF alfa i IL-6.

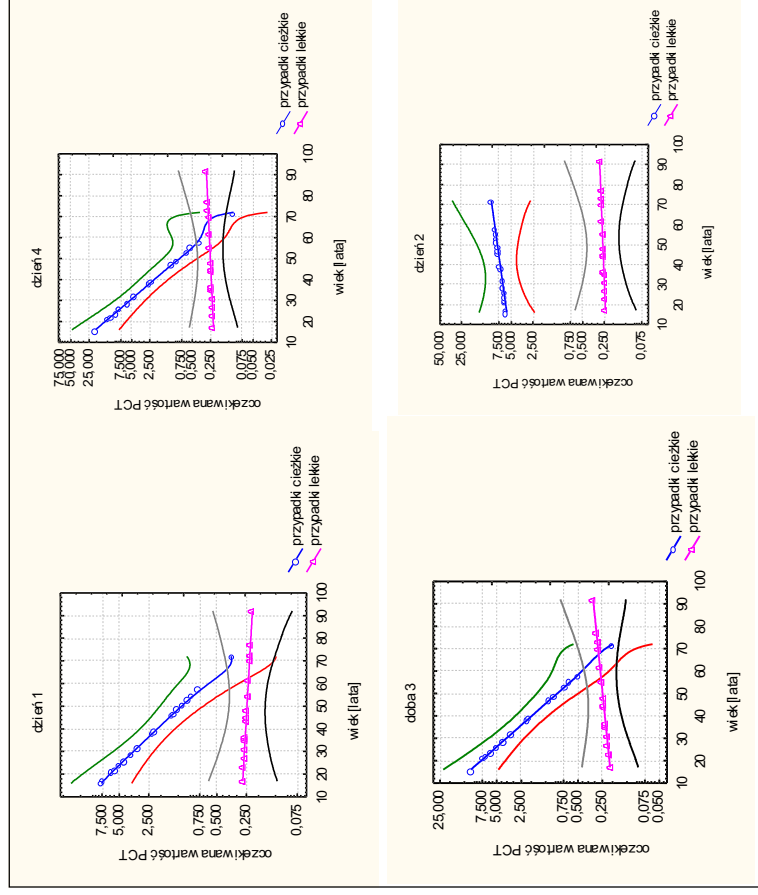
W grupie mnogich obrażeń w znacznym odsetku przypadków dochodzi do rozwoju niewydolności narządowej – najczęściej niewydolności oddechowej [25,28], wątroby [29] i nerek [20,21], wyrażających się zaburzeniami parametrów oddechowych oraz zwiększeniem poziomu biochemicznych markerów uszkodzenia wątroby i nerek. Od samego początku stwierdzano wzrost poziomu Alat i Aspat oraz kreatyniny i podobnie, jak wyżej wymienione cytokiny, wykazują one podobne zachowanie się po urazie w zestawieniu z PCT. Sama PCT wydaje się być dobrym czynnikiem prognostycznym wystąpienia lub też nie powikłań septycznych u pacjentów z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę pomiędzy chorymi bez powikłań, a chorymi z ALI lub ARDS przy jednoczesnym braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy chorymi z ALI a chorymi z ARDS. Drugie miejsce PCT w rankingu mocy dyskryminacyjnej, spośród innych zmiennych wziętych pod uwagę, potwierdza jej przydatność w monitorowaniu i rozpoznawaniu powikłań u chorych z MOC.

Wnioski

Cechy prokalcytoniny sprawiają, iż jest ona bardzo obiecującym wczesnym markerem stanu zapalnego, o dużej czułości (około 81%) i specyficzności (około 95%). Oznaczanie stężenia PCT u chorych w oddziałach chirurgicznych oraz intensywnej opieki medycznej, jest użyteczne w monitorowaniu przebiegu stanu zapalnego, jego leczenia, jak też jest przydatne w rozpoznawaniu wczesnych powikłań septycznych, np. u chorych z ciężkimi urazami.

Piśmiennictwo

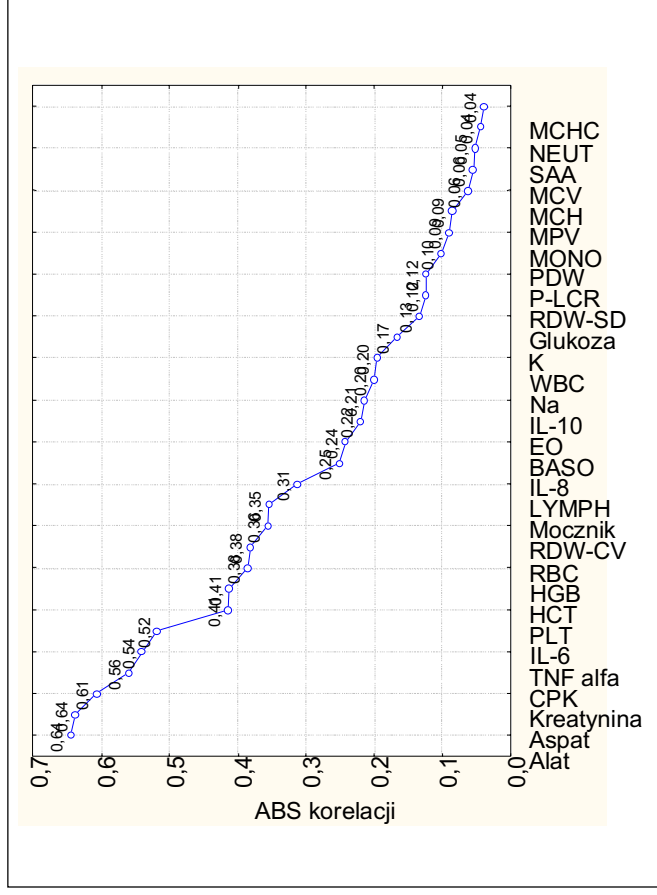
1. **Brongel L.** Ciężkie mnogie i wielonarządowe obrażenia ciała: zasady postępowania. *Przegl Lek* 2003; 60 Suppl 7: 56-62.
2. **Brongel L, Gedliczka O.** Urazowy wskaźnik ryzyka u ofiar wypadków. *Wiad Lek* 1997; 50 Suppl 1 Pt 2: 175-181.
3. **Ahronson-Daniel L, Boyko V, Ziv A, Avitzour M.** A new approach to the analysis of multiple injuries using data from a national trauma registry. *Inj Prev* 2003; 9: 156-162.
4. **Cirera E, Plasencia A, Ferrando J, Segui-Gomez M.** Factors associated with severity and hospital admission of motor-vehicle injury cases in a southern European urban area. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 201-208.



Rycina 2

Zależność pomiędzy poziomem PCT a wiekiem chorych w badanych grupach w kolejnych 4 dobach od urazu.

Correlation between the level of PCT and the age of patients.



Rycina 3

Korelacja: PCT a inne zmienne.

Correlation: PCT and other variables.

5. **Chawda MN, Hildebrand F, Pape HC, Siannoudis PV.** Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? Injury 2004; 35: 347-358.
6. **Rixen D, Siegel JH, Friedman HP.** "Sepsis/SIRS," physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness. J Trauma 1996; 41: 581-598.
7. **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: 864-874.
8. **Dinarello CA.** Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. Chest 1997; 112 (6 Suppl): 321-329.
9. **Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC.** Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? J Bone Joint Surg Br 2004; 86: 313-323.
10. **Giannoudis PV, Smith RM, Banks RE, Windsor AC, Dickson RA, Guillou PJ.** Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma. Br J Surg 1998; 85: 986-990.
11. **Rixen D, Siegel JH, Abu-Salih A, Bertolini M, Panagakos F, Espina N.** Physiologic state severity classification as an indicator of

posttrauma cytokine response. Shock 1995; 4: 27-38.

12. **Karzaï W, Oberchoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhardt K.** Procalcitonin - A New Indicator of the Systemic Response to Severe Infections. Infection 1997; 25: 329-334.
13. **Meisner M, Tschakowsky K, Spiehl Ch, Schuttler J.** Dept. Of Anesthesiology, University of Erlangen-Nuremberg, D-91054 Erlangen, F.R.G.: Procalcitonin - A marker or modulator of the acute immune response?
14. **Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C.** High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. The Lancet 1993; 27: 515-518.
15. **Dalton H.** Procalcitonin: A Predictor of lung injury attributable to sepsis? Crit Care Med 1999; 10: 2304-2305.
16. **Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohoun C.** Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1605-1608.
17. **MacLeod J, Lynn M, McKenney MG, Jeroukhimov J, Cohn SM.** Predictors of mortality in trauma patients. Am Surg 2004; 70: 805-810.
18. **Chen WQ, Wang G, Zhao W, He LZ.** Clinical analysis of craniocerebral trauma complicated with thoracoabdominal injuries in 2165 cases. Chin J Traumatol 2004; 7: 184-187.
19. **Rixen D, Raum M, Bouillon B, Lefering R, Neugebauer E.** Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness: an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Shock 2001; 15: 83-89.
20. **Dehne MC, Sablotzki A, Muhlning J, Dehne KL, Rohrig R, Hempelmann G.** Long-term monitoring of renal function in poly-traumatized intensive care patients. Ren Fail 2002; 24: 493-504.
21. **Ievins F.** Post-traumatic acute renal failure: its pathophysiological basis and treatment. Trauma 2004; 6: 111-120.
22. **Talmor M, Hydo L, Barie PS.** Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation. Arch Surg 1999; 134: 81-87.
23. **Giannoudis PV, Smith RM, Bellamy MC, Morrison JF, Dickson RA, Guillou PJ.** Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit. J Bone Joint Surg Br 1999; 81: 356-361.
24. **O'Brien PJ.** Fracture fixation in patients having multiple injuries. Can J Surg 2003; 46: 124-128.
25. **White TO, Jenkins PJ, Smith RD, Cartledge CW, Robinson CM.** The epidemiology of posttraumatic adult respiratory distress syndrome. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A: 2366-2376.
26. **Mimasaka S, Hashiyada M, Nata M, Funayama M.** Correlation between serum IL-6 levels and death: usefulness in diagnosis of "traumatic shock"? Tohoku J Exp Med 2001; 193: 319-324.
27. **De Werra I, Jaccard Ch.** Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. Crit Care Med 1997; 25: 607-613.
28. **Leone M, Albanese J, Rousseau S, Antonini F, Dubuc M, Alliez B, Martin C.** Pulmonary contusion in severe head trauma patients: impact on gas exchange and outcome. Chest 2003; 124: 2261-2266.
29. **Pape HC, Remmers D, Grotz M, Kotzerke J, von Glinzki S, van Griensven M, Dahlweid M, Sznidar S, Tischerne H.** Reticuloendothelial system activity and organ failure in patients with multiple injuries. Arch Surg 1999; 134: 421-427.