

CRP a iné markery zápalu v klinickej praxi

Eva Ďurovcová

Diagnostika zápalového procesu a monitorovanie jeho liečby je založené na kombinácii klinických a laboratórnych nálezov. Sepsa je orgánová dysfunkcia ohrozujúca život, zapríčinená neregulovanou odpoveďou hostiteľského organizmu na infekciu. Klinické kritériá SIRS majú nízku špecifickosť a veľkú falošnú pozitivitu.

Biochemické zápalové markery slúžia na podporu diagnózy infekcie, na jej monitorovanie a sledovanie efektívnosti antiinfekčnej liečby. C-reaktívny proteín je rutinne používaný marker lokalizovanej infekcie, nie je však vhodným markerom sepsy. PCT je najlepšie validovaným markerom najmä bakteriálnej sepsy u dospelých a detí starších ako 4 týždne. Okrem zápalových markerov sa u septických pacientov monitoruje pomocou laboratórnych parametrov funkcia orgánov, ktoré v sepe zlyhávajú.

KLúčové slová: systémový zápal, sepsa, biomarker, CRP, prokalcitonín, presepsín

CRP and other inflammatory markers in clinical practice

Diagnosics of an inflammatory process and monitoring of the specific therapy is based the combination of clinical and laboratory findings. Sepsis is a life threatening organ dysfunction caused by dysregulated response of host to infection. The clinical criteria of SIRS possess low specificity and high false positivity.

Biochemical inflammatory markers are used for supporting of diagnosis of infection, for monitoring of its progression and guiding the specific antibiotic treatment. C-reactive protein is a routinely used marker of a localized infection, however it is not a reliable marker of sepsis. PCT is the best validated marker of mostly bacterial sepsis in adults and children above 4 weeks of age. Beside inflammatory markers in septic patient is also important to monitor laboratory parameters informing about function of vital organs, which tend to fail during sepsis.

Keywords: systemic inflammation, sepsis, biomarker, CRP, procalcitonin, presepsin

Interná med. 2019; 19 (9): 341-346

Úvod

Infekcie postihujú ľudí každého veku na celej zemeguli. Väčšina jedincov sa s infekciou vyrovná prostredníctvom svojho imunitného systému alebo za podpory antimikrobiálnej liečby. V niektorých prípadoch infekcia vedie k vzniku neadekvátnej odpovede hostiteľského organizmu, ktorá eskaluje až do syndrómu multiorgánového zlyhania, pre ktorý používame termín sepsa. Výskyt sepsy sa celosvetovo zvyšuje vo všetkých medicínskych odboroch vrátane internej medicíny. V súčasnosti sa odhaduje na 30 miliónov prípadov ročne a 25 % z nich zomiera⁽¹⁾. Včasná detekcia infekcie, liečba, prípadne resuscitácia, zvyšujú šance pacientov na prežitie. Aj keď diagnostika systémovej infekcie a sepsy je založená predovšetkým na klinických nálezoch, biochemické, hematologické a imunologické biomarkery predstavujú neoddeliteľnú súčasť monitorovania ich vývoja a úspešnosti antiinfekčnej liečby⁽²⁾.

Trochu patofyziológie

V patogeneze systémovej infekcie hrá kľúčovú úlohu zápalová odpoveď organizmu spravidla na infekčný inzulť, ktorý prostredníctvom mediátorov – cytokínov spúšťa kaskádu imunitnej, metabolickej a hormonálnej odpovede organizmu. Vo väčšine prípadov je zdrojom sepsy bakteriálna infekcia. Vírusové, mykotické a parazitárne infekcie môžu tiež spôsobiť sepsu, zápalová odpoveď organizmu je však v týchto prípadoch menej intenzívna. Imunitná odpoveď na infekčný aj neinfekčný podnet závisí od vrodenej aj získanej zložky imunitného systému a prejavuje sa vyváženými prozápalovými (SIRS – Systemic Inflammatory

Response Syndrome) aj protizápalovými (CARS – Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) silami.

Komplementový systém, sentinelové fagocyty a NK-bunky zodpovedajú za rozpoznanie a zneškodnenie antigénov, a to najmä lipopolysacharidových (LPS) zložiek na povrchu napádajúcich patogénov (pathogen-associated molecular patterns – PAMP).

Aj u pacientov s traumami, popáleninami, ischemicko-reperúznym poškodením a po operáciách sa vyskytujú zvýšené hladiny cytokínov ako dôsledok vyplavenia prozápalových molekúl z mitochondrií poškodených alebo stresovaných buniek (damage-associated molecular patterns – DAMP). Podobné genetické pozadie baktérií a mitochondrií (ktoré sú viac-menej zapuzdrenými baktériami) vysvetľuje, prečo poškodenie tkanív (obraz DAMP) a bakteriálna infekcia (obraz PAMP) vedú k veľmi podobnej odpovedi organizmu vrátane tvorby zápalových markerov. Výsledkom zápalovej reakcie organizmu je vzájomná interakcia SIRS a CARS. Ak sú navzájom v rovnováhe, dochádza k likvidácii noxy a uzdraveniu. Ak prevažuje ktorýkoľvek z nich, poškodí sa orgány, čo sa prejaví ich dysfunkciou až zlyhávaním^(3,4).

Definícia sepsy

Termín septický syndróm existuje v medicíne od konca 80. rokov⁽⁵⁾ a do súčasnosti vznikli tri konsenzuálne definície sepsy uvedené v **tabuľke 1**. Prvé dve z nich sú založené na prítomnosti klinických príznakov syndrómu systémovej zápalovej odpovede (SIRS) a dôkaze alebo silnom podozrení na infekciu.

Tabuľka 1. Porovnanie rôznych definícií sepsy

Konsenzus	Diagnostické kritériá okrem potvrdenej/predpokladanej infekcie	
Sepsis-1 1991	Kritériá SIRS (2 a viac) Teplota > 38 °C alebo < 36 °C Srdcová frekvencia > 90/min Dychová frekvencia > 20/min alebo pCO ₂ < 4,3 kPa (32 mmHg) Leukocyty > 12 x 10 ⁹ /l alebo < 4 x 10 ⁹ /l > alebo > 4 % nezrelých foriem	
Sepsis-2 2001	Jedno alebo viac kritérií Celkové príznaky: Teplota > 38 °C alebo < 36 °C, tachykardia > 90/min, tachypnoe > 30/min, porucha vedomia, viditeľné edémy, pozitívna vodná bilancia, hyperglykémia bez DM Známky zápalu: Leukocyty > 12 x 10 ⁹ /l alebo < 4 x 10 ⁹ /l, > 10 % nezrelých foriem, zvýšené CRP alebo PCT Hemodynamika: arteriálna hypotenzia (< 90 mmHg), SvO ₂ > 70 %, srdcový index > 3,5 l/min/m ² Orgánová dysfunkcia: arteriálna hypoxémia, novovzniknutá oligúria, vzostup kreatinínu o 44,2 µmol/l, koagulopatia (INR > 1,5 alebo APTT > 60 s), trombocytopenia < 100 x 10 ⁹ /l, ileus, hyperbilirubinémia > 70 µmol/l, Porucha perfúzie tkanív: laktát > 3 mmol/l, spomalené kapilárne plnenie alebo mramorovanie	
Sepsis-3 2016	Skóre SOFA (2 a viac bodov) Dýchanie/oxygenácia (↓PaO ₂ /FIO ₂) ↓ Glasgow Coma Scale Hypotenzia (MAP < 65 mmHg alebo potreba vazopresorov) Hyperbilirubinémia Koagulopatia Renálne funkcie (S-kreat, oligo/anúria)	Skríning qSOFA Porucha stavu vedomia Systolický TK < 100 mmHg Tachypnoe > 22/min

SvO₂ – saturácia zmiešanej žilovej krvi; MAP – stredný arteriálny tlak

Klinické kritériá SIRS boli opakovane kritizované pre nízku špecifickosť, keďže ich prítomnosť odráža primeranú, t. j. žiaducu odpoveď imunitného systému na infekčný či neinfekčný inzul. Na druhej strane, klinické známky SIRS bývajú oslabené najmä u diabetikov, seniorov a imunosuprimovaných pacientov. Časť pacientov s infekciou môže progredovať do sepsy bez toho, aby spĺňali kritériá SIRS. Kriticky chorí pacienti dostávajú profylaktickú antibiotickú (ATB) liečbu, ktorá znižuje pozitivitu mikrobiologických kultivácií až o 40 %⁽⁶⁾. Preto ostatná navrhnutá definícia sepsy z roku 2016, známa pod názvom Sepsis-3, definuje sepsu ako „orgánovú dysfunkciu ohrozujúcu život, zapríčinenú neregulovanou odpoveďou hostiteľského organizmu na infekciu“⁽⁷⁾.

Na identifikáciu orgánovej dysfunkcie v nemocničnom prostredí slúžia skórovacie systémy, napr. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Pre skríning a urýchlenie diagnostiky orgánovej dysfunkcie navrhuje nová definícia sepsy použiť kritériá **quick SOFA** (qSOFA), ktoré monitorujú len tri orgánové systémy, a to krvný tlak, dýchací systém a stav vedomia. Odchýlka vo dvoch a viacerých kritériách svedčí o vysokej pravdepodobnosti sepsy a je indikáciou na pátranie po ďalších prejavoch orgánovej dysfunkcie, najmä obehového, tráviaceho, dýchacieho, endokrinného, imunitného a nervovo-svalového systému.

Medzi rizikové faktory, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť sepsy, patria:

1. nízky (< 1 rok) a vysoký (> 75) vek;
2. veľmi krehkí pacienti;
3. porucha imunitného systému (protinádorová liečba, imunosupresívna liečba, splenektómia, diabetes mellitus, dlhodobá liečba kortikoidmi);
4. chirurgické výkony alebo iné väčšie invazívne procedúry v uplynulých 6 týždňoch;
5. narušenie kožnej bariéry (poranenia, popáleniny);
6. vnútrožilové katétre, nevhodná a nadmerná i. v. liečba;
7. tehotenstvo, pôrod alebo potrat v predchádzajúcich 6 týždňoch⁽⁸⁾.

Biochemické markery zápalu a sepsy

Pre nešpecifické vlastnosti konvenčných známk SIRS a neúspešnosť kultivačných metód pri včasnej detekcii infekcie využívame na podporu diagnózy sepsy ďalšie laboratórne zápalové biomarkery. V súčasnosti používané zápalové markery dokážu **podporiť diagnostické rozhodnutie** o prítomnom zápale, ale nie sú schopné so 100 % senzitivitou a špecifickosťou diferencovať medzi zápalovou odpoveďou organizmu na infekciu a na neinfekčné stimuly, pretože patomechanizmy PAMP a DAMP sú komplexné a navzájom sa prekrývajú. Tieto markery možno využiť aj na **monitorovanie progresie zápalového stavu** a účinnosti jeho liečby. Interpretácia jedinej hodnoty akéhokoľvek zápalového markera je problematická, oveľa lepšiu informáciu poskytuje hodnotenie kinetiky viacerých hodnôt.

Pre účinnú a úspešnú liečbu infekcie je nevyhnutná mikrobiologická identifikácia patogénov. Novšie metódy, napr. PCR a hmotová spektrometria skracujú čas identifikácie patogénu v hemokultúrach a ďalších biologických materiáloch a perspektívne nahradia tradičné kultivačné metódy.

C-reaktívny proteín (CRP)

CRP, jeden z pozitívnych reaktantov akútnej fázy, sa syntetizuje najmä v hepatocytoch pod vplyvom prozápalových cytokínov, najmä IL-6, ale aj IL-1, TNF-α⁽⁹⁾. Jeho fyziologická koncentrácia sa pri zápale môže zvýšiť až 1000-násobne. Aj keď tvorba CRP bola opísaná aj v extrahepatálnych bunkách (aterosklerotické pláty, neuróny, lymfocyty, adipocyty), táto syntéza má malý vplyv na sérovú koncentráciu CRP⁽¹⁰⁾. CRP sa podieľa na opsonizácii patogénov, čo je zabezpečené jeho väzbou na C1q zložku klasickej komplementovej cesty. Uľahčuje fagocytózu a zohráva dôležitú úlohu nielen pri odstraňovaní patogénov, ale aj poškodených, nekrotických apoptotických buniek.

CRP je najčastejšie indikovaný marker zápalu, ktorý v súčasnosti nahradil sedimentáciu erytrocytov. Na rozdiel od nej nie je ovplyvnený anémiou, polycytémiou, tehotenstvom, hypergamaglobulinémiou⁽¹¹⁾. Okrem akútnych a chronických

infekcií sa v krvi zvyšuje pri autoimunitných chorobách, akomkoľvek porušení integrity tkaniva a pri malignitách. U 90 % zdravých ľudí je hladina CRP pod 3 mg/l, väčšinou do 1 mg/l. Bazálne hodnoty CRP zvyšuje aj hormonálna antikoncepcia, vnútromaternicové teliesko, fajčenie, obezita, vek a onkologická liečba (zväčša do 10 – 15 mg/l), naopak, užívanie statínov a nesteroidných antiflogistík CRP znižuje.

CRP je biomarker s pomalšou dynamikou v porovnaní s novšími markermi zápalu. Svoju cut-off hodnotu 10 mg/l presiahne približne po 6 – 12 hodinách pôsobenia zápalovej noxy, maximum dosahuje po 48 hodinách. Biologický polčas CRP je 19 hodín, takže jeho denné monitorovanie približne odráža aktuálnu tvorbu.

Vírusové infekcie zvyčajne zvyšujú hladinu CRP menej ako bakteriálne. Koncentrácia CRP pri vírusových ochoreniach býva zhruba do 50 mg/l, pri bakteriálnych grampozitívnych nad 50 mg/l, pri gramnegatívnych viac ako 100 mg/l. Hladiny nad 300 mg/l sú prítomné u pacientov so závažnou zápalovou reakciou vrátane sepsy alebo rozsiahlych popálenín⁽¹²⁾. CRP je vhodným zápalovým markerom aj u neutropenických pacientov⁽¹³⁾. Falošne nižšie hodnoty sú pri nedostatočnej proteosyntéze v pečeni (zlyhávanie pečene, nezrelá pečeň novorodencov) a pri biologickej liečbe preparátmi s anti-TNF účinkom (tocilizumab, ustekinumab, rituximab a pod.)⁽¹⁴⁾.

Ak antibiotická liečba účinkuje a zápalová aktivita klesá, znižuje sa aj CRP. Vzhľadom na biologickú variabilitu CRP sa za kritickú zmenu výsledku (reference change value, RCV) považuje pokles koncentrácie o 80 %. Z metaanalýzy 15 klinických štúdií u dospelých aj detí vyplynulo, že hodnota CRP pre začatie antibiotickej liečby bola > 100 mg/l a pre jej ukončenie pokles pod 20 mg/l^(15,16).

Tradičné metódy stanovenia CRP, laboratórne aj POCT (Point of care testing), zachytávajú najnižšie koncentrácie v rozmedzí 3 – 10 mg/l, čo je pre diagnostiku zápalu postačujúce. Novšie, vysokocitlivé metódy (hsCRP) sú schopné detegovať koncentrácie pod 3 mg/l, ich použitie však nepriháša novú informáciu pri posudzovaní pacientov s klinickými známami možného zápalu. Viaceré štúdie však potvrdili úlohu hsCRP ako nezávislého rizikového faktora kardiovaskulárnych ochorení^(17,18). Zvýšené hodnoty hsCRP (v rozmedzí 1 – 5 mg/l) sa spájajú s nízkostupňovým zápalom endotelu a sú markerom vulnerability aterosklerotických lézií.

Obmedzenia: CRP hladiny sú zvýšené u väčšiny pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti, hladina CRP nie je schopná potvrdiť prítomnosť sepsy, pretože neexistuje cut-off hodnota pre sepsu⁽¹⁹⁾. Signifikantný vzostup CRP pozorujeme pomerne neskoro, po 6 – 12 hodinách od nástupu SIRS. Na rýchlu diagnostiku sepsy alebo septického šoku CRP nie je najvhodnejším parametrom, možno ho však použiť na monitorovanie liečby septického pacienta. U pacientov s dysfunkciou pečene, so zlyhávaním alebo s jej nezrelosťou je syntéza zápalových bielkovín vrátane CRP znížená a spomalená.

Existujú aj výnimky, keď napriek závažnému zápalu v organizme a dokázanému zvýšeniu IL-6 aj sedimentácie erytrocytov koncentrácie CRP nebývajú zvýšené (akútne vzplanutie SLE, sklerodermia a dermatomyozitída, ulcerózna kolitída). Predpokladá sa, že tento fenomén spôsobuje cytokín IFN- α , ktorý účinkuje ako inhibítor tvorby CRP⁽²⁰⁾.

Prokalcitonín

Prokalcitonín (PCT) je proteín pozostávajúci zo 116 aminokyselín a jeden z najčastejšie študovaných markerov sepsy. Za fyziologických podmienok sa tvorí v C-bunkách štítnej žľazy ako prekursorová molekula hormónu kalcitonínu a v malom množstve aj v neuroendokrinných bunkách pľúc. V prítomnosti infekcie, najmä bakteriálnej, sa cytokínmi (IL-1 β) indukuje expresia CALC-1 génu a následná syntéza PCT v pečeni a tiež v iných tkanivách postihnutých zápalom, napríklad v čreve, obličkách, koži, tukovom tkanive a pod.⁽²¹⁾. Tento zápalový prokalcitonín sa vylučuje do krvi nezmenený a nezávisle od hladiny vápnika. Zdá sa, že v rámci zápalovej odpovede PCT funguje ako protizápalový a imunomodulačný cytokín, preto sa nazýva aj hormokín.

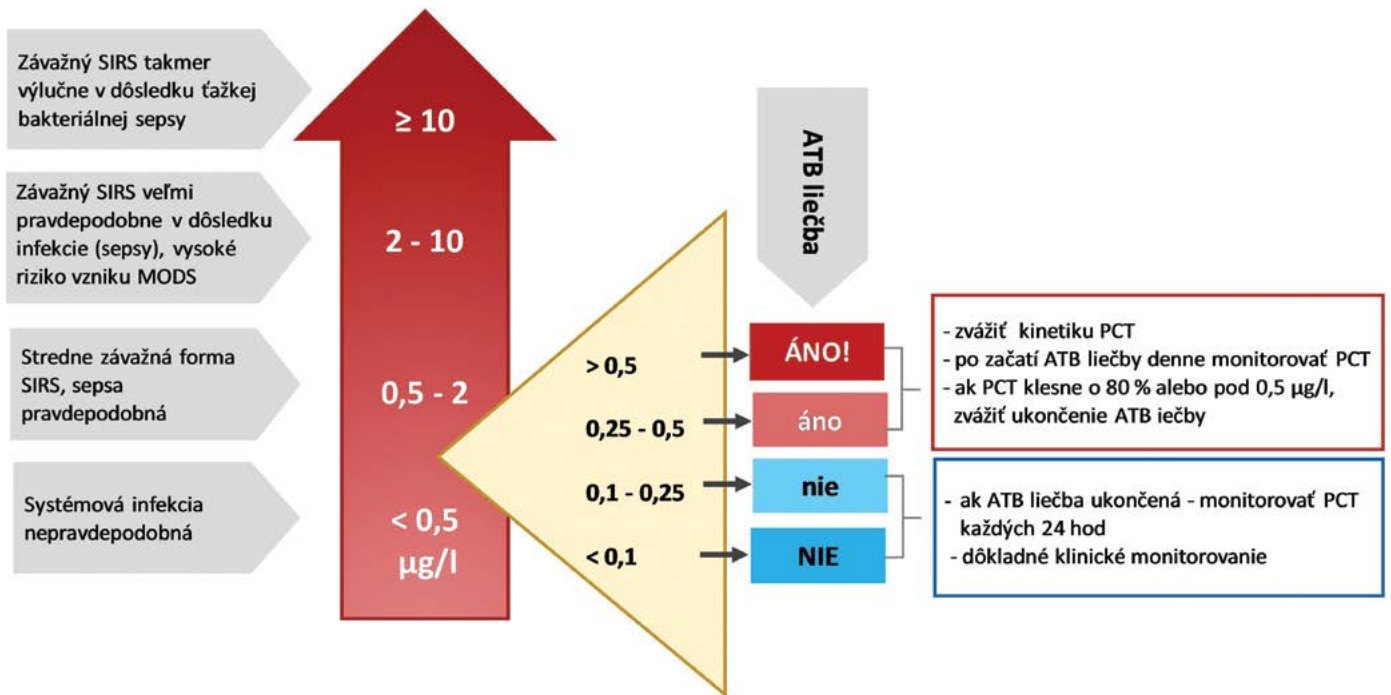
Diagnostický význam PCT

Fyziologická koncentrácia PCT u zdravých jedincov starších ako 28 dní je veľmi nízka (do 0,1 μ g/l). PCT sa v sére zvyšuje 4 – 6 hodín po iniciácii zápalovej odpovede na bakteriálnu infekciu, dosahuje maximum po 12 – 24 hodinách a v prípade účinnej ATB liečby klesá denne o 50 % v súlade so svojím biologickým polčasom (24 – 30 h). PCT sa môže mierne zvyšovať aj pri niektorých plesňových a parazitárnych infekciách. Vírusové a mykotické infekcie spravidla nezvyšujú významne koncentrácie PCT, pretože jeho syntézu blokuje IFN- γ . Pri tomto type infekcie sa tvoria pomocné T-lymfocyty⁽²²⁾. PCT nebýva zvýšený pri lokalizovaných bežných infekciách, pri neinfekčných zápalových ochoreniach autoimunitného pôvodu.

Diagnóza infekcie zostáva výzvou aj pri použití PCT. Najväčšou výhodou PCT je, že dokáže odlíšiť systémovú bakteriálnu infekciu od SIRS iného pôvodu s vyššou senzitivitou (0,88 verus 0,75) a špecifitou (0,81 verus 0,67) ako CRP⁽²³⁾. Prechodný vzostup PCT pozorujeme pri rozsiahlom poškodení tkanív s nekrozou buniek (popáleniny, operácie, traumy). Pretrvávajúce zvýšené alebo stúpajúce hladiny PCT u pacientov po operáciách a na intenzívnych oddeleniach signalizujú riziko alebo už rozvíjajúcu sa sepsu (vysoká pozitívna prediktívna hodnota). Diagnostická spoľahlivosť sa zvyšuje s koncentráciou PCT (**obrázok 1**). Naopak, veľmi nízke hodnoty PCT vylučujú infekčný pôvod prítomného zápalu (negatívna prediktívna hodnota). Lokálne infekcie, napr. pneumónia, nezvyšujú významne PCT, jeho hodnoty spravidla nepresahujú 2 μ g/l. Maximálne hodnoty PCT zhruba korelujú so závažnosťou infekcie, pri sepse je medián koncentrácie PCT v intervale 6 – 10 μ g/l a pri septickom šoku nad 40 μ g/l⁽²⁴⁾.

U pacientov liečených ATB je nevyhnutné overiť **vhodnosť a efektivitu liečby**. U obehovo nestabilných pacientov s podozrením na infekciu má byť podaná ATB liečba bez ohľadu na hodnotu PCT alebo iného zápalového markera. Mikrobiologická kultivácia trvá obvykle 2 – 3 dni, preto je v praxi zaužívaná empirická ATB liečba, ktorá môže byť až v 30 % prípadov neúčinná. Včasná odpoveď PCT v prvých 24 hodinách po začatí empirickej ATB liečby môže informovať o jej efektivitve. Ak PCT nezačne klesať ani 48 hod. od začatia liečby, prípadne sa ďalej zvyšuje, signalizuje to spravidla neúčinnú liečbu. Ak sa PCT po začatí liečby neznižuje ani nezvyšuje, infekcia pravdepodobne nie je pod kontrolou a zdroj infekcie aj typ ATB liečby by mal byť opätovne preverený. V prípade nevhodnej citlivosti potvrdennej mikrobiologicky sa ATB liečba má zmeniť bez ohľadu na hodnoty zápalových markerov⁽²⁵⁾.

Obrázok 1. Diagnostický a monitorovací algoritmus pre SIRS s použitím PCT



(upravené podľa: Vijayan et al. *Journal of Intensive Care* 2017;5:51. DOI 10.1186/s40560-017-0246-8)

Prevažujúci počet štúdií ukazuje, že manažovanie pacientov pomocou monitorovania PCT znižuje **trvanie ATB liečby** bez negatívneho vplyvu na mortalitu pacientov⁽²⁶⁾. ATB liečba sa spravidla ukončuje, keď koncentrácie PCT klesnú pod $0,5 \text{ ng/ml}$ alebo o viac ako 80 % maximálnej hodnoty. Pokles PCT pri závažných systémových infekciách neznamená úplnú elimináciu infekcie, informuje len o tom, že infekcia už nie je generalizovaná.

Obmedzenia: Hladiny PCT sa zvyšujú aj pri SIRS neinfekčného pôvodu. Pacienti s chronickou obličkovou chorobou majú vyššie bazálne hodnoty PCT pre vyššie hladiny cirkulujúcich zápalových cytokínov⁽²⁷⁾. Rovnako ako pri CRP aj proteosyntéza PCT je znížená v prípade zlyhávania pečene, ktoré je častou komplikáciou sepsy a tento pokles môže byť nesprávne vyhodnotený ako priaznivá odpoveď na ATB liečbu. Z podobného dôvodu má PCT obmedzené využitie aj pri infekciách nedonosených novorodencov.

Presepsín

Presepsín je označenie pre rozpustný fragment CD14 (sCD14-ST, soluble CD14 subtype), membránovo viazaného glykoproteínu, ktorý je exprimovaný na povrchu monocytov, makrofágov a polymorfonukleárných neutrofilov v tesnej blízkosti receptora TLR4 (toll-like receptor 4). CD14 slúži ako väzbový receptor pre komplexy bakteriálnych lipopolysacharidov (LPS) a ich viažucích bielkovín (LPSBP) a je súčasťou transmembránového prenosu signálov, inicializovaného bakteriálnym endotoxínom. Po naviazaní komplexu LPS/LPSBP na CD14 sa vytvára endozóm, ktorý v cytoplazme splyva s lyzozómom. Súčasne sa aktivuje TLR4 a spúšťa sa intracelulárna signálna kaskáda s produkciou cytokínov, a tým aj zápalová odpoveď organizmu proti

infekčnému agensu. Fragments CD14 sa do krvi uvoľňujú účinkom proteáz priamo z povrchu buniek alebo až po internalizácii endozómu. Nález presepsínu v sére je teda markerom fagocytózy baktérií viazaných na membránový komplex TLR4+CD14.

Diagnostický význam

Rutinné využitie presepsínu ako zápalového markera je možné od roku 2011, po zavedení chemiluminiscenčnej enzýmovej imunoanalýzy (CLEIA). Hladiny presepsínu sa zvyšujú pri lokalizovaných aj systémových bakteriálnych infekciách skôr ako pri predchádzajúcich zápalových markeroch, čo súvisí s mechanizmom jeho uvoľňovania do cirkulácie. Zvýšenie presepsínu nastupuje spravidla do 2 hod. po kontakte s bakteriálnymi endotoxínmi, jeho biologický polčas je 4 – 8 hod. Hodnoty v rozmedzí $400 - 600 \text{ pg/ml}$ sa považujú za cut-off pre sepsu⁽²⁸⁾.

Porovnanie presepsínu s PCT je predmetom pretrvávajúcej diskusie; metaanalýza štúdií s presepsínom ukázala v porovnaní s PCT len mierne vyššiu senzitivitu ($0,84$ versus $0,79$) a prakticky identickú špecifickosť ($0,77$ versus $0,78$)⁽²⁹⁾. Kinetika hodnôt presepsínu môže hrať úlohu pri stratifikácii rizika u septických pacientov, napr. pri predvídaní vzniku multiorgánovej dysfunkcie až zlyhania.

Na rozdiel od CRP aj PCT syntéza presepsínu nie je ovplyvnená funkciou pečene. Možno ho využiť aj v prípadoch, ak PCT je ovplyvnený interferenciou s kalcitonínom (napr. u niektorých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc alebo medulárnym karcinómom štítnej žľazy). Malá molekula presepsínu (13 kDa) sa filtruje v glomeruloch do moču a následne reabsorbuje a katabolizuje v tubulových bunkách. Hodnoty presepsínu bývajú preto zvýšené u pacientov so zníženou GF a mali by sa interpretovať s ohľadom na obličkové funkcie⁽³⁰⁾.

Cytokíny

Cytokíny sú univerzálne mediátory zápalu produkované stimulovanými imunokompetentnými aj inými bunkami, najmä aktivovaným endotelom. Ako včasné spúšťače a regulátory zápalovej odpovede sa podieľajú na iniciácii syntézy ďalších rutinne používaných zápalových markerov (PCT, CRP). Pre svoju univerzálnosť však nedokážu dostatočne odlíšiť systémový a lokálny zápal, prípadne infekčný a neinfekčný pôvod zápalu.

Laboratórnu diagnostiku cytokínov obmedzuje najmä ich krátky biologický polčas. Zväčša vznikajú, účinkujú aj sa degradujú v mieste vzniku. Dostatočne stabilný a laboratórnej diagnostike prístupný je len IL-6. Jeho koncentrácia sa zvyšuje veľmi skoro a dosahuje maximum 2 – 4 hodiny po nástupe SIRS. V súčasnosti sa s úspechom používa ako marker infekcie a sepsy novorodencov a pri monitorovaní aktivity vzácnej Castlemanovej choroby⁽³¹⁾. Je najskorším a zároveň jediným zápalovým markerom identifikovateľným v prvých hodinách života. V štádiu overovania jeho prínosu do diagnostiky a sledovania dynamiky priebehu sú ďalšie chronické ochorenia, najmä autoimunitné, rejekčné reakcie, Alzheimerova choroba, vrodené aj získané imunodeficientné stavy (lymfohistiocytóza, AIDS) a niektoré lymfómy⁽³²⁾.

Záver

V súčasnosti neexistuje jediný dostatočne citlivý a špecifický marker zápalu, ktorý by bol schopný spoľahlivo diagnostikovať infekčný zápal a informovať o rýchlo sa meniacej situácii u septického alebo potenciálne septického pacienta. Existujúce rutinne dostupné markery je potrebné používať vo vhodných kombináciách a interpretovať ich vždy s ohľadom na konkrétnu klinickú situáciu a v kontexte s inými laboratórnymi nálezmi. Izolovaná hodnota každého zápalového markera má oveľa menší význam ako sledovanie jeho kinetiky u pacienta. Pre diagnostiku

a monitorovanie lokalizovaných zápalov zostáva napriek svojim limitáciám najpoužívanejším markerom CRP. Diagnostika a liečba systémovej infekcie a sepsy vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu zdravotníckych profesionálov. Z biochemických parametrov je pre odhad rizika, diagnostiku aj monitorovanie sepsy u dospelých najlepšie validovaným markerom procalcitonín. Presepsín, novší sľubný zápalový biomarker, je dostupný v obmedzenom rozsahu, najmä pre jeho viazanosť na špecifické prístrojové vybavenie.

Okrem diagnostiky sa spomínané markery využívajú v manažmente antimikrobiálnej liečby. Začatie aj ukončenie antibiotickej liečby sú však omnoho komplexnejšie ako len posúdenie jednej či viacerých hodnôt zápalového markera. Individualizovaný koncept pozostávajúci zo zistenia orgánovej dysfunkcie, identifikácie možného zdroja infekcie, sledovania klinického vývoja a posúdenia hodnoty a kinetiky markerov zápalu zabezpečuje správny prístup k pacientovi v každodennej lekárskej praxi.

Rýchlo sa rozvíjajúca oblasť genomiky, proteomiky a metabolomiky môže v blízkej budúcnosti priniesť úplne iný prístup k výberu najvhodnejšej kombinácie biomarkerov zápalu a sepsy. Netreba však zabúdať, že laboratórne markery sú doplnkovým diagnostickým nástrojom a žiaden marker ani ich kombinácia nenahradia dôkladné klinické vyšetrenie pacienta.

Vyhlasenie autora o bezkonfliktnosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.
UPJŠ LF, Ústav lekárskej a klinickej biochémie
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
Medirex, a. s., Magnezitárska 2/C, 040 13 Košice
e-mail: eva.durovcova@upjs.sk

Literatúra

- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. International forum of acute care trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 259-272.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-377.
- Zhang Q, Raoof M, Chen Y. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010; 464: 104-107.
- Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-851 DOI: 10.1056/NEJMra1208623.
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-393.
- Phua J, Ngerng W, See K, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17: R202. doi: 10.1186/cc12896.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810.
- NICE guidance. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. update 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/chapter/recommendations>.
- Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2: ofv098.
- Calabro P, Chang DW, Willerson JT, et al. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46: 1112-1113.
- Aguiar FJB, Ferreira-Júnior M, Sales MM, et al. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Rev Assoc Med Bras* 2013; 59: 85-92.
- Clyne B, Olsaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-25.7
- P'ovoia P, Souza-Dantas VC, Soares M, et al. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Critical Care* 2011; 15: R129.
- Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. Disease-Drug-Drug Interaction Involving Tocilizumab and Simvastatin in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Therapeutics* 2011; 89: 735-740.
- Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 2013; 41: 2336-2343.
- Petel D, Winters N, Gore GC, et al. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: e022133. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022133
- Buckley DI, Fu R, Freeman M, et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 483-495.
- Li Y, Zhong X, Cheng G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2017; 259: 75-82.
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14: R15.2
- Enocsson H, Sjöwall Ch, Kastbom A, et al. Association of Serum C-Reactive Protein Levels With Lupus Disease Activity in the Absence of Measurable Interferon- α and C-Reactive Protein Gene Variant. *Arthritis & Rheumatology* 2014; 66: 1568-1573. DOI_ 10.1002/art.38408
- Muller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
- Schleicher GK, Herbert V, Brink A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J* 2005; 25: 688-692.

23. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-217.
24. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care* 2017; 5: 51. Epub 2017 Aug 3.
25. Trasy D, Tanczos K, Nemeth M, et al. Early procalcitonin kinetics and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care* 2016; 34: 50-55.
26. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463-474.
27. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 88.
28. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013; 17: R168.
29. Liu Y, Hou J, Li Q, et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *SpringerPlus* 2016; 5: 2091. doi: 10.1186/s40064-016-3591-5
30. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: Article No 88.
31. Chan KL, Lade S, Prince HM, Harrison SJ. Update and new approaches in the treatment of Castleman disease. *J Blood Med* 2016; 7: 145-158.
32. Monastero RN, Pentyala S. Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels. *Hindawi Int J Inflammation* 2017, Article ID 4309485, <https://doi.org/10.1155/2017/4309485>

AIDIAN

Váš spoľahlivý partner
v oblasti diagnostiky
už 30 rokov.



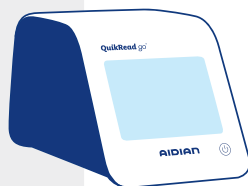
Váš pomocník pri
rozhodovaní o liečbe.

QuikRead go®

Multifunkčný plne automatický
POCT analyzátor

Výsledky ako z laboratória
(metóda imunoturbidimetria)

CRP / CRP+Hb / Strep A
/ iFOBT / HbA1c



Už ste vyskúšali?

easy CRP



HbA1c



Rozširujeme ponuku
v oblasti POCT!

BIOSYNEX
LabPad® EVOLUTION

NOVINKA
v našom
portfóliu

• Multifunkčný prístroj

• SMART PT/INR

• SMART COVID-19
IgG kvantitatívne, Antigén

• Presný a rýchly (INR < 1 min)

• Jednoduché a komfortné
použitie

• Výsledok v 3 krokoch

• Kompaktné rozmery

• Osvedčená kvalita

