

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích**  
**Přírodovědecká fakulta**

**VYUŽITÍ STANOVENÍ**  
**PROKALCITONINU**  
**V DIAGNÓZE A PROGNÓZE**  
**SEPTICKÝCH STAVŮ**

**Diplomová práce**

Vypracovala: Lenka Pavlíková  
Vedoucí práce: MVDr. Václav Fejt  
Konzultant: Doc. RNDr. Šárka Klementová, CSc

České Budějovice 2010

Pavlíková L., 2010;:, Využití stanovení procalcitoninu v diagnóze a prognóze septických stavů, 70 stran, Přírodovědecká fakulta, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Česká republika [Use of Procalcitonin Levels Measurement in Diagnosis and Prognosis of Septic States. Mgr. Thesis. In Czech, 70 p., Faculty of Science, The University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic].

Anotace:

The Master thesis gives an overview of sepsis, its causes, manifestation and diagnostics. The role of procalcitonin as a sepsis marker is discussed. In the experimental part, case records of 106 were examined and the determination of procalcitonin as a sepsis marker was evaluated. Based on the evaluation, a recommendation about timing of the procalcitonin level analyses with septic patients were made.

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č.111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své diplomové práce, a to v nezkrácené podobě - v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Přírodovědeckou fakultou - elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích, dne 10.4.2010

Lenka Pavlíková

## Poděkování:

Chtěla bych poděkovat především svému vedoucímu práce MVDr. Václavu Fejtovi a své konzultantce Doc. RNDr. Šárce Klementové, CSc za skvělé vedení při práci a za přátelský přístup. Ráda bych poděkovala své kamarádce Martině Dalíkové za užitečné rady z oblasti statistiky. Můj dík patří také mé rodině, bez které by mé studium nebylo možné.

# Obsah

<b>1.</b>	<b>Úvod a cíl práce .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Zkratky .....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Teoretická část .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1.</b>	<b>Sepse .....</b>	<b>4</b>
3.1.1.	Diagnóza sepse.....	6
3.1.2.	Patogeneze sepse.....	8
3.1.3.	Prognóza, anamnéza a symptomatologie sepse .....	9
3.1.4.	Diagnostika a terapie.....	10
<b>3.2.</b>	<b>Prokalcitonin .....</b>	<b>13</b>
3.2.1.	Struktura prokalcitoninu .....	14
3.2.2.	Kinetika prokalcitoninu v organismu .....	15
3.2.3.	Prokalcitonin jako indikátor sepse .....	15
3.2.4.	Klinický přínos stanovování prokalcitoninu .....	19
3.2.5.	Metody stanovení prokalcitoninu .....	20
3.2.6.	Srovnání prokalcitoninu s vybranými ukazateli zánětu .....	21
<b>4.</b>	<b>Experimentální část .....</b>	<b>23</b>
<b>4.1.</b>	<b>Úvod .....</b>	<b>23</b>
4.1.1.	Obecná charakteristika souboru .....	23
4.1.2.	Hodnocení klinického stavu.....	23
<b>4.2.</b>	<b>Metody zpracování dat .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3.</b>	<b>Výsledky .....</b>	<b>27</b>
4.3.1.	Hodnocení hladin prokalcitoninu, CRP a Leu ve vztahu ke klinickému stavu .....	27
4.3.2.	Dynamika prokalcitoninu při zhoršování septického stavu .....	30
4.3.3.	Dynamika prokalcitoninu při trvání septického stavu .....	31
4.3.4.	Dynamika prokalcitoninu při zlepšování septického stavu .....	33
4.3.5.	Neseptický stav .....	35
4.3.6.	Laboratorní markery sepse při letálním průběhu .....	35
<b>4.4.</b>	<b>Diskuze .....</b>	<b>39</b>
<b>4.5.</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>45</b>

<b>5.</b>	<b>Použitá literatura .....</b>	<b>46</b>
<b>6.</b>	<b>Příloha 1 - obrázky.....</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>Příloha 2 - tabulky .....</b>	<b>56</b>

# 1. Úvod a cíl práce

Sepse je stav, při němž se z infekčního ložiska v těle občas či trvale uvolňují choroboplodné zárodky do krve (otrava krve) a poškozují ostatní orgány. Vyvolavatelem sepse jsou obvykle bakterie. K sepsi mohou vést těžké infekce močových cest, plic, rozsáhlé infikované proleženiny, angína, zánět středního ucha, sepsi může postihnout ženu po porodu apod. Projevuje se zejména prudkými vzestupy vysoké horečky, celkovou schváceností a příznaky z postižení jednotlivých orgánů. Stav se může rozvinout do těžké sepse, spojený s poruchou funkce nebo selháním jednoho či více orgánů. Může to vést až k septickému šoku, ten bývá často smrtelný.

Septické stavy jsou nejzávažnější kapitolou v diagnostice a terapii bakteriálního onemocnění.

Přibývají nové možnosti diagnostiky těchto stavů. Krom důležitých klinických příznaků (horečka či hypotermie, tachypnoe, tachykardie atd.) se rozšiřuje paleta laboratorních markerů. Tradičně se využívá stanovení leukocytů, C-reaktivního proteinu a dalších proteinů akutní fáze, sedimentace a markerů energetického metabolismu. V hledání specifických známek bakteriálního původu septického stavu nabývají na důležitosti nové laboratorní markery, specifičtější, citlivější ale rovněž dražší a metodicky náročnější. Patří k nim prokalcitonin, dále aktivovaný protein C, erythropoetin, natriuretický protein, zánětlivé cytokiny apod.

Cílem této práce bylo nalézt racionální postupy v indikaci a v interpretaci stanovení prokalcitoninu.

## 2. Zkratky

AP-1 - transkripční faktor

ARDS - acute respiratory distress syndrom, syndrom akutní respirační tísně

CALC-1 - gen kódující prokalcitonin

CCP-1 - karboxylový konec peptidu 1, katakalcin

CD - cluster of differentiation antigens, jednotlivé označení antigenů na povrchu buněk, vznikajících expresí v leukocytech a schopných rozlišovat původ buňky, vývojové stadium a příslušnost k podskupině

CGRP - calcitonine gene-related peptide, peptid patřící do skupiny kalcitoninových peptidů

CHOPN - chronická obstrukční plicní nemoc

CNS - centrální nervový systém

CRP - C-reaktivní protein

CSF - kolonie stimulující faktor

CVVH - kontinuální veno-venózní hemofiltrace

DIC - disseminated intravascular activation of coagulation, diseminovaná intravaskulární koagulace

FW - Fahreus-Westergenova metoda

GM-CSF - granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, růstový faktor pro granulocyty a makrofágy

HIV - Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti

HLA-DR - hlavní histokompatibilní komplex u lidí

HSP - heat shock protein, proteiny teplotního šoku

i. v. - intra venos, nitrožilní aplikace injekce do žíly

IL R - interleukinový receptor

LBP - lipopolysacharid vázající protein

Leu - leukocyty

MAPS - microbial associated molecular patterns, molekulární vzorce přítomné v mikroorganizmech

MODS- syndrom multiorgánového selhání

MRSA - metycilin rezistentní *Staphylococcus aureus*

NFκβ - nuclear factor κ β, transkripční faktor

NSA - nesteroidní antiflogistika

p. o. - per os, podání ústy

PAMPs - pathogen associated molecular patterns, molekulární vzorce příslušející patogenu („nebezpečné vzorce“)

PCR - polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce

PCT - prokalcitonin

PRRs - pattern recognition receptor, receptory pro rozlišení molekulárních vzorců

SIRS - systemic inflammatory response syndrome, syndrom systémové zánětlivé odpovědi

Th - pomocné T-lymfocyty

TLR - toll-like receptors, skupina bílkovin imunitního systému, které jsou schopny rozeznat molekuly (znaky, strukturální vzorce typické pro patogenní mikroorganismy) přítomné v mnoha patogenech, které se liší od molekul hostitelské buňky

TNF - tumor necrosis factor, tumor nekrotizující faktor

S-kreat – sérový kreatinin

SAA - sérový amyloid-A

SLE - systémový lupus erythematoses

STK - systolický krevní tlak

STTS - syndrom streptokokového septického šoku



# 3. Teoretická část

## 3.1. Seps

Seps je komplexní syndrom, který je těžké definovat, diagnostikovat a léčit. Je to řada dějů a změn v lidském organizmu, způsobených celkovou reakcí těla na infekci. Stav se může rozvinout do těžké seps, spojené s poruchou funkce nebo selháním jednoho či více orgánů, což nakonec může vést k smrti postiženého. Seps je chorobný stav živého organismu, kdy krev člověka (nebo jiného teplokrevného živočicha) je zevnitř napadena choroboplodnými zárodky, které se vyskytují v krevním řečišti a které díky své látkové výměně produkují toxiny, které v těle způsobují prudkou škodlivou reakci. Seps bývá označována neodborným lidovým termínem otrava krve.

Choroboplodný zárodek je patogen neboli patogenní agens. Choroboplodný zárodek nebo původce nemoci je biologický faktor neboli organizmus, který může zapříčinit onemocnění hostitele. Tento pojem se často používá ve zúženém rozsahu zahrnujícím organizmy, které mohou narušit normální fyziologické procesy mnohobuněčných organismů, nicméně v plném významu zahrnuje veškeré biologické faktory infikující jakoukoliv součást biologické říše. Za patogen považujeme všechny organizmy včetně virů a viroidů, které nemůžeme označit za pravé organizmy <sup>[1]</sup>.

Toxiny jsou látky produkované živým organismem (např. bakteriemi, houbami, ale někdy i v lidském organizmu samém při těžší poruše některých jeho orgánů), které mají škodlivé účinky a vyvolávají onemocnění, popř. smrt. Dělí se na endotoxiny, ty jsou součástí stěny gramnegativních bakterií, a na exotoxiny, které jsou produkovány a uvolňovány do okolí některými bakteriemi (toxiny cholery, záškrty, tetanu aj.). Vytvoření protilátek chrání organizmus před jejich účinkem, čehož se využívá při očkování <sup>[2]</sup>.

Seps, septický stav nebo septikémie (gr. *sepsis* ze slova *sepo* = hnít) je vlastně těžká infekce, která je doprovázena systémovými projevy zápalu a přehnanou aktivací zápalových mechanismů. Je způsobena opakovaným nebo i trvalým vyplavováním patogenních mikroorganismů nebo jejich produktů (PAMPs) z infekčního ložiska do celého organismu, tyto PAMPs jsou rozpoznávány

jako exogenní nebezpečné signály specifickými senzory hostitele (PRRs). Tato interakce vede k uvolnění četných stresových proteinů, které jsou prerekvizitou boje proti infekci. Jejich přemrštěná produkce může znamenat poškození tkání, nesprávnou funkci orgánů a eventuálně i smrt. U kriticky nemocných pacientů může nastat translokace PAMPs ze střeva, poškozené tkáně a buňky potom uvolňují endogenní signály, kterým se říká alarminy. Alarminy jsou podobné PAMPs. Tyto četné události nastávají během infekčního i neinfekčního systémového zánětu. PAMPs jsou běžnými pro patogenní, nepatogenní i komensální bakterie, proto se jim většinou říká vhodněji MAPS. Mezi MAPS patří povrchové molekuly jako jsou: endotoxiny (například lipopolysacharid, lipoproteiny, další membránové proteiny jako je flagelin, peptidoglykan, peptidoglykan vázající lipoprotein...) a interní části uvolňované během bakteriální lýzy (HSP a fragmenty DNA) <sup>[3]</sup>.

DIC je velmi zodpovědná za vysokou mortalitu těžké sepse. Okolo 80 % pacientů v těžké sepsi a v septickém šoku vykazuje příznaky DIC. DIC je chorobný stav charakterizovaný vznikem mnohotných roztroušených krevních sraženin (trombů) v drobných cévách mnoha orgánů a současným či následným silným krvácením <sup>[2]</sup>. Hlavní roli v patogenezi této nemoci hraje tkáňový faktor. Monocyty v oběhu jsou velmi bohaté na tkáňový faktor a ještě zvyšují jeho membránovou expresi pod vlivem působení zánětlivých cytokinů jako je interleukin-6. V septickém stavu vysoká hladina endotoxinu indukuje destrukci monocytů a následovně uvolnění tkáňového faktoru, tkáňový faktor po té způsobuje masivní aktivaci exogenní koagulační kaskády a vede k produkci trombinu a srážení. Výsledek tohoto může být špatná mikroperfúze s izolovaným selháním nebo MODS <sup>[4]</sup>.

Sepse patří do SIRS. SIRS je delokalizovaný a dysregulovatelný zánět takové intenzity, kdy dochází k poruchám mikrocirkulace a tedy perfúze vitálních orgánů a tudíž k rozvoji sekundární poruchy funkce orgánů <sup>[5]</sup>. Tato sekundární porucha orgánů není již vyvolána primárním nadhřaničním inzultem, ale vlastní autoagresivní celotělovou zánětovou odpovědí organismu na tento inzult. Tato forma systémové autoagresivní zánětové odpovědi vede bez terapeutické intervence k MODS a smrti organismu. SIRS musí splňovat stejné příznaky jako sepse, také nejméně dva (viz níže) <sup>[6, 7]</sup>. SIRS se rozpadá na dvě hlavní kategorie: sepse a neinfekční zánět. Do druhé kategorie SIRS patří popáleniny, pankreatitida, ARDS, poranění, trauma atd. V počátečním stavu SIRS převládají prozánětlivé markery. V pokročilém stádiu SIRS dochází k posunu směrem k protizánětlivým pochodům. Pokud tento

posun není pod kontrolou, u pacienta se většinou rozvine sekundární nemoc a pacient zemře. Například po popálení se T-lymfocyty posouvají od zánětlivých Th1 (interferon- $\gamma$  a TNF- $\alpha$ ) k protizánětlivým Th2 (interleukin-4 a interleukin-10), tento posun je spojován s horším přežíváním pacientů. Roger Bone popisuje definici SIRS a její cestu k MODS v pěti krocích: lokální odpověď, počáteční systémová odpověď, masivní systémová odpověď, nadměrná imunosuprese, imunitní nesoulad, kdy pacientova patofyziologická odpověď je nevhodná pro jeho biologické potřeby<sup>[6]</sup>.

V letech 1979 - 2000 dělá průměrné roční zvýšení výskytu sepse 13,7 %<sup>[8]</sup>. Sepse je třetí nejhorší nemocí, co se týče úmrtí, řadí se po nemocech srdce a po rakovině. V USA nastane 750000 případů sepse za rok, z nichž 200000 případů je fatálních<sup>[9]</sup>. Mortalita se zvyšuje z 10 % v případě SIRS na 20 % u septických pacientů až na 60 - 80 % v případě pacientů v těžké sepsi a MODS<sup>[4]</sup>.

### **3.1.1. Diagnóza sepse**

Diagnózu podporuje přítomnost dvou a více z následujících čtyř příznaků: alterovaná teplota, tachykardie, tachypnoe, leukocytóza / leukopenie.

Alterovaná teplota znamená buď horečku nad 38 °C nebo hypotermii pod 36 °C.

Tachykardie je charakterizovaná tepovou frekvencí větší než 90 tepů za minutu. Tachykardie je abnormálně zvýšená tepová frekvence. Jedná se o patologický jev. O tachykardii mluvíme tehdy, pokud aktuální tepová frekvence je vyšší než 90 až 100 tepů za minutu (není přesně arbitrárně stanoveno). Tachykardie vzniká buď z důvodu nějaké velké sportovní nebo obecně tělesné zátěže nebo jako důsledek nějaké choroby - při horečce, chudokrevnosti (anemii) nebo při srdečním selhání, případně po požití některých látek. Tachykardie má dva negativní důsledky. Za prvé se snižuje účinnost čerpání krve srdečním svalem, protože za tak krátkou dobu se srdce nestihne naplnit krví. Druhým důsledkem je, že při takovéto namáhavé práci se zvyšuje spotřeba kyslíku v samotném srdečním svalu. To může u člověka, který již trpí nějakou kardiovaskulární chorobou a tudíž jeho srdeční sval nemá dostatečné zásobování okysličenou krví, vést i k infarktu. Opakem tachykardie je bradykardie.

Dalším z příznaků je tachypnoe, zrychlené dýchání vyskytující se buď fyziologicky při fyzické námaze a po ní, nebo patologicky, například při dechové nedostatečnosti. Za tachypnoi je brána dechová frekvence u dospělých více než 20 dechů za minutu nebo parciální tlak oxidu uhličitého nad 32 Torr (nad 4,3kPa).

Při infekčních onemocněních se často vyskytuje leukocytóza nebo leukopenie. Leukocytóza je přechodné zvýšení počtu bílých krvinek v periferní krvi nad 12000/μl. Leukopenie je snížení počtu bílých krvinek neboli leukocytů pod normální hranici tj. pod 4000/μl. Leukopenie bývá průvodcem některých infekčních chorob jako např. tyfu, spalniček, těžkých sepsí jako výraz poškození kostní dřeně. Ze stejného důvodu se zmenší počet leukocytů u těžkých anemií, po déletrvajícím působení radioaktivních látek, rentgenových paprsků nebo různých jedů na organizmus. Zmenšení počtu leukocytů jde obvykle na účet leukocytů mnohояderných (polynukleárů, granulocytů).

Přítomnost všech čtyř uvedených příznaků výrazně zhoršuje prognózu [4, 6, 10, 11].

Příznaky sepse mohou vyvolat: bakterie, fragmenty bakterií, endotoxiny, peptidoglykany z bakteriálních pouzder, viry (zejména hemoragické horečky, *Cytomegalovirus* u imunokompromitovaných jedinců), plísňe (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.), parazité (*Plasmodium falciparum*, *Entamoeba histolytica*), neinfekční onemocnění (I neinfekční onemocnění se může projevit možným „septickým“ průběhem – akutní pankreatitida, popáleniny, polytraumata, ischemie tkání, hemoragický šok).

Na sepsi se může podílet mnoho druhů bakterií. Nejčastější příčinou sepse jsou gramnegativní bakterie (masivní produkce endotoxinu) [11]. Z gramnegativních bakterií jsou to nejčastěji tyčky čeledi *Enterobacteriaceae* a *Pseudomonadaceae*. Mezi enterobakteriemi je to nejčastěji *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., méně často *Enterobacter* spp. a bakterie skupiny *Proteus*. Systémovou infekci způsobují zejména při chirurgických výkonech v břišní dutině, úrazech, zánětech a náhlých břišních příhodách, ale i při rozšíření gramnegativní infekce z dýchacího či urogenitálního aparátu. Pseudomonády jsou závažným patogenem pro svou vazbu na film na povrchu medicínských nástrojů, přístrojů a materiálů, dále také pro svůj nosokomiální výskyt a svou rezistenci na antimikrobika.

Z grampozitivních původců jsou důležité streptokoky a stafylokoky, méně často enterokoky a pneumokoky. Nejnebezpečnější se v poslední době zdají být MRSA, jejichž terapeutické zvládnutí je mimořádně obtížné <sup>[12]</sup>. Výskyt sepsí vyvolaných grampozitivními mikroby, zejména MRSA, stoupá.

Průběh sepse je charakteristický podle původce sepse. Je-li původcem sepse *Streptococcus pyogenes*, je přítomen zánětlivý fokus, infekce se šíří per continuitatem. Obvykle se jedná o infekce měkkých tkání - celulitidu, flegmonu. Je-li původcem *Staphylococcus aureus*, pozorujeme hematogenní rozsev infekce, např. metastatické abscesy v plicích, CNS a jiných orgánech, spondylodiscitidy, osteomyelitidy. Obvykle jde o těžké sepse. Sepse způsobené meningokoky jsou prudké s masivní produkcí endotoxinu. Sepse, jejichž příčinou jsou intracelulární parazité (*Rickettsia* spp., *Brucella* spp., *Salmonella typhi*) vykazují pozvolný nástup, pozvolný vzestup horečky, „zamlžené“ vědomí, mají sklon k relapsům <sup>[11]</sup>.

### 3.1.2. Patogeneze sepse

Systémová zánětlivá odpověď vzniká aktivací neutrofilů (vzrůst GM-CSF), komplementu (vzrůst anafylatoxinu C3a a C5a, anafylatoxiny zvětšují vaskulární permeabilitu a kontrakci hladkého svalstva a přitahují leukocyty), monocytů a makrofágů <sup>[3]</sup>. Rozpoznání patogenu receptory CD-14 a TLR-2 a TLR-4 na membráně monocytů a makrofágů spouští uvolňování cytokinů, které slouží k aktivaci buněčné obrany. Buněčná aktivace vede k rozdělení T-buněk na typ 1 (Th-1) a typ 2 (Th-2). Th-1 sekretuje prozánětlivé cytokiny jako je interferon- $\gamma$ , interleukin-1 $\beta$ , interleukin-2 a interleukin-12. Th-2 buňky sekretují protizánětlivé cytokiny jako je interleukin-4, interleukin-10 a interleukin-13.

Těžká sepse s projevy orgánové dysfunkce, hypoperfúze tkání a hypotenze (STK pod 90 Torr, nebo pokles o 40 Torr od počátku onemocnění u hypertoniků) je spojena s laktátovou acidózou, oligurií a poruchami vědomí. O těžké sepsi mluvíme tehdy, jedná-li se o sepsi, která je doprovázena alespoň jedním z následujících příznaků: alterace vědomí, STK pod 90 mmHg, saturace kyslíkem pod 90 %, diuréza během dvou hodin menší než 0,5 ml/kg/hod, S-kreat větší než 176,8  $\mu$ mol/l, bilirubin větší než 34,2 mmol/l, trombocyty menší než 100 000, S-laktát (art.) větší než 2 mmol/l. Septický šok je těžká sepse s hypoperfúzí a hypotenzí bez reakce na adekvátní volumoterapii, je při ní nutná aplikace vasopresorických látek,

např. dobutaminu. MODS se projevuje ARDS, DIC a renálním selháním. Jako primární sepsi označujeme sepsi v souvislosti s objasněným podnětem, sekundární sepse nemá objasněný podnět a je většinou velmi těžká <sup>[11, 13]</sup>.

### 3.1.3. Prognóza, anamnéza a symptomatologie sepse

V intenzivní medicíně je sepse jednou z nejčastějších příčin úmrtí, úmrtnost je velká i navzdory intenzivní terapii antibiotiky. Zvyšuje se riziko rozvoje sepse a to díky nárůstu počtu invazivních výkonů, zvýšenému výskytu rezistentních kmenů, zvýšenému výskytu imunokompromitovaných lidí (transplantace, kortikoidy, HIV infekce, primární imunodeficiency aj.) a zvýšenému průměrnému věku dožití (stárnoucí populace) spojenému s polymorbiditou. K predispozici těžkého průběhu sepse hraje roli věk (kojenci a geronti), imunosuprese či imunodeficit, hormonální disbalance (např. gravidita, zvláště III.trimestr), chronická onemocnění (diabetes mellitus, chlopenní vady, CHOPN, jaterní cirhóza), malignity (úmrtnost je o 52 % vyšší u pacientů v těžké sepsi s rakovinou než u pacientů v těžké sepsi bez rakoviny <sup>[14]</sup>), hyposplenismus či asplenismus (pacienti po splenektomii), malnutrice (v našich podmínkách bezdomovci, anorektičky).

Anamnéza souvisí s předchozí terapií antibiotiky a tedy možnou přítomností rezistentních / neobvyklých patogenů, s předchozím užíváním NSA nebo kortikosteroidů, což zkresluje klinický průběh sepse, s alergií, která někdy může mít až septický průběh, s gynekologickou anamnézou - používání tampónů (někdy rozvoj STTS), s rizikovým sexuálním chováním, které může způsobit nákazu gonokokem či virem HIV, s invazivními výkony, s používáním centrálního žilního katetru či chirurgickými výkony, s nákazou resistantními mikroby (MRSA, vankomycin-resistantními enterokoky, *Acinetobacter* spp., *Candida* spp.), s cestováním, kdy může dojít k nákaze tropickou malárií, hemoragickou horečkou, listeriózou, s jaterní cirhózou, při níž je obvyklý netypický průběh s velmi těžkými stavy <sup>[11]</sup>.

Hlavními symptomy sepse kromě příznaků popsaných v oddílu diagnóza sepse jsou schvácenost, únava, febrilní stavy. Mezi viditelné příznaky patří snížená pozornost, zmatenost, třes, zimomřivost, nevolnost, zvracení a průjem. Tyto příznaky se mohou objevit i u jiných nemocí, což stěžuje diagnostiku sepse. Mohou být změny psychiky, nechutenství, kožní a slizniční projevy (hemoragie - krvácení, výstup krve

z cév mimo krevní řečiště), u déle trvající sepse je obvyklá splenomegalie. Dalšími průvodními jevy jsou známky periferní vazodilatace, nízká systémová cévní rezistence případně zvýšený srdeční výdej, zvýšená spotřeba kyslíku, laktátová acidóza, abnormality ve vyšetření jaterních nebo ledvinných funkcí. Vyskytuje se leukocytóza s posunem doleva nebo naopak leukopenie, toxická granulace leukocytů, mírná normocytární hypochromní anemie, někdy trombocytopenie, zvýšené zánětlivé parametry (nejméně citlivá je sedimentace erytrocytů: FW - přetrvává zvýšená i několik týdnů, dále proteiny akutní fáze jako je CRP, nejcitlivější je zvýšení hladiny prokalcitoninu nad 1,5 ng/ml), hypoalbuminemie, hyponatremie, porucha glukózové tolerance (pacient může mít i glykémii vyšší než 10 aniž by byl diabetik), častý je pozitivní nález v hemokultuře <sup>[11]</sup>.

### **3.1.4. Diagnostika a terapie**

Hlavním požadavkem kliniků na diagnózu sepse je rychlá detekce a identifikace patogenů způsobujících sepsi. Výsledky jsou potřeba do několika hodin, dále tyto výsledky by měly být jednoznačné (jasná diagnostická informace, určující použití vhodných antibiotik). Velice důležitá je citlivost, čím je vyšší citlivost, tím se zvyšuje výskyt pozitivních výsledků i přes již zahájenou terapii antibiotiky <sup>[13]</sup>. Ideální marker infekce by měl být vysoce specifický, vysoce senzitivní, snadno měřitelný, rychlý. Stanovení jeho hladiny by nemělo být drahé. Jeho hladina by měla korelovat se závažností stavu – pro monitorování <sup>[15]</sup>.

K diagnostice sepse se nejčastěji používá mikrobiologický průkaz agens z hemokultury (pokud byla před odběrem nasazena antibiotika a neohrozí to pacienta, tak je na 24 hodin vysadíme, a pak odebereme hemokulturu). První krok v určení diagnózy sepse je izolace bakterií. Tento proces obvykle trvá 24 hodin, ale dalších 24 hodin je potřeba k dosažení podrobné informace o bakterii. Identifikace bakterií musí být urychlena. Je dobře známo, že velká část pacientů (nejméně 15 %), která se zdá být v sepsi má negativní krevní kulturu. Existují zde dva důvody. Jedna možnost může být, že pacienti jsou opravdu v sepsi, ale bakterie ve vzorku nerostou za normálních podmínek v kultuře. Druhá možnost je, že zřejmě septický stav není výsledkem napadení bakteriemi, ale aktivace pyrogenních cytokinů. Rychlá a spolehlivá detekce bakterií v krevní kultuře je velice klinicky důležitá. Brzká a vhodná antibiotická léčba je rozhodující faktor pro přežití pacienta <sup>[11, 16]</sup>.

Velice vhodná technika pro detekci bakterií v krvi pacientů je PCR - lze ji provést i v průběhu léčby antibiotiky, rutinně se provádí pouze na úzké spektrum původců <sup>[16]</sup>.

Při podezření na legionellovou sepsi lze prokázat antigen v moči.

Velice důležité jsou nepřímé detekce patogenu, provádí se imunologickými a biochemickými vyšetřeními - mimo klinické znaky jsou velice důležité laboratorní markery <sup>[9]</sup>. V sepsi se stanovují hlavně leukocyty, CRP, prokalcitonin, aktivovaný protein C, erythropoetin (anemie v sepsi je velice častá, erythropoetin byl významně vyšší u pacientů, kteří nepřežili než u pacientů, kteří přežili, erythropoetin u lidí, kteří nepřežili, se zvyšoval nezávisle na hemoglobinu), natriuretický protein (stanovuje se u pacientů v septickém šoku se špatnou funkcí myokardu), zánětlivé cytokiny (interleukin-8, interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ ...), glukóza (u nediabetických pacientů v těžké sepsi dochází k zvýšení glukózy při odpovědi na inzulin, během sepse je vyšší bazální energetický výdej) <sup>[14]</sup>.

Proti diagnóze sepse svědčí nepřítomnost splenomegalie nebo přítomnost horečky trvající déle než tři týdny bez viditelné alterace pacienta (mohou být způsobeny febris revmatica, SLE, vaskulitidami, lymfomy / leukemiemi, solidními tumory - zejména tumorem pankreatu, maligním tumorem ledvin a bronchocelulárními karcinomy, sarkoidózou, morbus Crohn, polékovou horečkou hl. po amfotericinu B) <sup>[11]</sup>.

Léčba septického pacienta obvykle vyžaduje více léčebných postupů. Základem je včasná identifikace pacienta, rozpoznání zdroje infekce a vhodná léčba vedoucí k její eliminaci <sup>[4, 17]</sup>. Podávání antimikrobiálních léků proti izolovanému nebo očekávanému patogenu během první hodiny, kdy byla dokumentována hypotenze, je spojováno s přežitím v 80 % případů, této první hodině se říká „golden hour“. Zpoždění podávání antimikrobiálních léků o každou hodinu znamená průměrný pokles přežití o 7,6 % <sup>[9]</sup>. Léčebné postupy zahrnují cílené podávání léků, protišokovou terapii a antiinfekční terapii. Cíleně se podávají některé léky, například aktivovaný protein C nebo steroidy.

Protišoková terapie zahrnuje podporu oběhu: volumetrii (jsou podávány krystaloidy), pokud je bez efektu, pak se podávají vazoaktivní látky, což jsou látky, které zvyšují pacientův nízký krevní tlak. Dále protišoková terapie zahrnuje monitoraci diurézy, event. eliminační metody (například hemodialýza, plazmaferéza



a CVVH), oxygenaci a nutriční podporu (gastrojejunální sonda, event. parenterální výživa).

Antiinfekční terapie obsahuje léčbu baktericidními antibiotiky, většinou se jedná o dvojkombinace (proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím). Parenterálně (nitrožilně) se dají podat pouze fluorochinolony, ty jako jediné mají stejnou biologickou dostupnost p. o. jako i. v. Důležitá je dostatečně dlouhá doba léčby, měla by být minimálně 7 dní.<sup>[11]</sup>

## 3.2. Prokalcitonin

Z řady mnoha známých ukazatelů zánětu i imunitní odpovědi lidského organismu slouží každodenní praxi jen některé a ještě méně jich lze použít pro sledování průběhu těchto procesů, například pro monitorování pacientů v kritickém stavu. Téměř všechny také vypovídají pouze o obecných parametrech <sup>[18]</sup>. Na počátku 90. let však změnil situaci objevený specifický ukazatel systémového zánětu – prokalcitonin <sup>[19]</sup>. Klinický význam tohoto markeru v současné době stále rychleji narůstá a stanovení jeho hladiny v séru nemocných začíná patřit k laboratorní rutinně <sup>[18]</sup>.

U zdravých jedinců normálně vzniká prokalcitonin intracelulární proteolýzou příslušného prohormonu v C-buňkách štítné žlázy. Štítná žláza obsahuje dva základní typy buněk: folikulární buňky, které vytváří folikuly typické pro tuto žlázu, a dále tzv. parafolikulární buňky neboli C-buňky, které produkují hormon kalcitonin <sup>[15, 20, 21, 22]</sup>. Během těžké systémové infekce je pravděpodobně prokalcitonin produkován extratyroidními tkáněmi. Pacient, který prodělal tyroidektomii může stále během infekce produkovat vysoké množství prokalcitoninu <sup>[20]</sup>. Za nejpravděpodobnější místo produkce zánětlivého prokalcitoninu se nyní považují především neuroendokrinní buňky v plicích i ve střevě a hlavně játra <sup>[18]</sup>.

Hepatocyty produkují velké množství prokalcitoninu po stimulaci interleukinem-6 a TNF- $\alpha$ . Endotoxin a prozánětlivé cytokiny stimulují jeho expresi v periferní krvi na mononukleárních buňkách <sup>[19, 20]</sup>. Mononukleární leukocyty jsou nejpravděpodobnější zdroj prokalcitoninu během sepse <sup>[15]</sup>. Endotoxin je nejsilnější stimulus pro jeho uvolnění, zatímco protizánětlivý cytokin interleukin-10 nemá žádný vliv <sup>[20]</sup>. Bakteriální lipopolysacharid vyvolává uvolňování prokalcitoninu do systémového oběhu <sup>[10]</sup>.

Systémové bakteriální záněty a sepse způsobují v organismu člověka zvýšené plazmatické koncentrace různých štěpných produktů prekurzorů kalcitoninu, z nichž nejvýznamnější je právě zánětlivý prokalcitonin. Současně se ovšem nezvyšují hladiny kalcitoninu, takže vliv prokalcitoninu na metabolismus kalcia zůstává přinejmenším diskutabilní a ani dnes ještě není možné s konečnou platností zhodnotit

význam vztahu mezi vysokou plazmatickou koncentrací prokalcitoninu a nízkou hladinou kalcia i fosfátů během sepse<sup>[10, 18]</sup>.

### 3.2.1. Struktura prokalcitoninu

Poprvé byl prokalcitonin popsán jako prekurzor kalcitoninu. (Kalcitonin představuje hormon, který je u savců vylučován parafolikulárními buňkami štítné žlázy. Kalcitonin působí u lidí proti osteoporóze tím, že snižuje koncentraci vápníku v krvi a přesouvá ho do kostí.)<sup>[16]</sup>. Roku 1984 bylo objeveno, že se jedná o polypeptid složený ze 116 aminokyselin o molekulové hmotnosti přibližně 14,5 kD<sup>[4, 5, 23, 24, 25]</sup>. Sekvence byla odhalena roku 1989. Sekvence aminokyselin v prokalcitoninu je na 32-aminokyselinovém úseku shodná s kalcitoninem. Jeho promotor má místa pro základní transkripční faktory, ale také pro NFκB a AP-1, což jsou faktory indukované zánětem<sup>[5]</sup>.

Prokalcitonin patří do rodiny příbuzných proteinů, kam patří CGRP I, CGRP II, amylin, adrenomedullin a kalcitonin i s jeho dalšími prekurzory<sup>[19]</sup>.

Tvorbu kalcitoninu i prokalcitoninu ovlivňuje kalcitoninová genová rodina tvořená přinejmenším čtyřmi v současné době známými geny s homologními sekvencemi nukleotidů. Ne všechny z těchto genů se však zúčastňují vzniku kalcitoninu. Produkci obou proteinů kóduje především CALC-1 genom (CALC-1 genom je uložen na chromosomu 11), jenž je pravděpodobně zodpovědný i za vznik prokalcitoninu jako proteinu akutní fáze. Informace obsažená v primární t-RNA je přitom následně přenesena do různých m-RNA podle aktuálně předepsaného exonu na CALC-1 genu. CALC-1 kóduje například preprokalcitonin, jehož signální sekvence podléhá proteolytickému štěpení a vzniká prokalcitonin. Jiný sestřih m-RNA z CALC-1 vede k rodině peptidů CGRP patřící mezi vazoaktivní peptidy hlavně syntetizované v neuronech CNS<sup>[26]</sup>. Podobně jako prokalcitonin i syntéza CGRP se zvyšuje v sepsi (protein CGRP ovlivňuje vasodilataci a má funkci v přenosu bolesti). Prokalcitonin po intracelulárním rozštěpení dává vzniknout třem fragmentům: aminovému konci (znám jako aminoPCT, N-terminální fragment, obsahuje 57 aminokyselin), nezralému kalcitoninu (obsahuje 32 aminokyselin) a CCP-1 (obsahuje 21 aminokyselin)<sup>[10, 20]</sup>. Zralý kalcitonin se tvoří z nezralého kalcitoninu.

Za normálního stavu se prokalcitonin přeměňuje téměř všechně a není vpouštěn do krevního řečiště, jeho plazmatickou hladinu tedy proto většinou nelze vůbec určit. Pokud se prokalcitonin v krevním řečišti nachází, pak nepřekračuje hranici 0,1 ng/ml <sup>[20]</sup>. Koncentrace zralého kalcitoninu, CCP-1, kalcitonin-CCP-1 a dalších příbuzných peptidů se nachází v periferní cirkulaci zdravých jedinců, ale je známá pouze biologická aktivita zralého kalcitoninu <sup>[23]</sup>. Během systémové infekce se produkuje velké množství prokalcitoninu, nevede to ale k většímu množství plazmatického kalcitoninu nebo k jeho zvýšené aktivitě <sup>[20]</sup>.

### **3.2.2. Kinetika prokalcitoninu v organismu**

Koncentrace prokalcitoninu vzrůstá po 2 - 6 hodinách od vyvolání jeho tvorby, vrcholí po 6 - 14 hodinách, kdy se například u pacientů se septickým šokem může zvýšit na tisícinásobek a trvá 8 - 24 hodin. Ve srovnání s jinými markery prokalcitonin vrcholí po TNF- $\alpha$  (90 minut) a interleukinu-6 (3 hodiny). Nicméně tyto cytokiny se vrací na původní hladinu již po 6 a 8 hodinách <sup>[5]</sup>. CRP se zvyšuje po 12 - 24 hodinách, jeho koncentrace trvá 20 - 72 hodin. Zbytková zvýšení CRP jsou patrná i za 3 - 7 dnů. Toto je mnohem delší doba než v případě prokalcitoninu. Hladina prokalcitoninu se vrací k normě za 2 - 3 dny <sup>[23, 27, 28]</sup>. Prokalcitonin tedy reaguje rychleji než CRP <sup>[29]</sup>.

Kinetika koncentrace prokalcitoninu je dána jeho tvorbou a eliminací v rámci biologického poločasu, který je 25 - 30 hodin, na rozdíl od 4 - 5 minut v případě kalcitoninu. Biologický poločas je naprosto vhodný pro denní monitorování nemoci <sup>[23]</sup>. Vysoká stabilita v těle člověka dovoluje jeho pohodlné a přesné imunochemické stanovení důležité pro laboratorní standardizaci tohoto vyšetření <sup>[18]</sup>.

### **3.2.3. Prokalcitonin jako indikátor sepse**

Vysoká hladina prokalcitoninu souvisí s reakcí lidského organismu na bakteriální infekci, ale i na některé druhy karcinomů, především C-buněk štítné žlázy a plic bez prokázané infekce <sup>[20]</sup>.

Zvýšení prokalcitoninu je pozorováno také během prvního dne po porodu u zdravého novorozence. Začíná brzo po porodu a vrcholí po 21 - 24 hodinách, za 42 - 48 hodin klesne na normální hladinu. Důvodem může být těhotenská

cukrovka, ale přesný mechanismus je dosud nejasný. Další studie ukázaly, že důvodem může být transplacentární přenos z matky. Nicméně byla naměřena vyšší hladina prokalcitoninu v pupečníku novorozence než u matky [10, 23, 28]. Studie Whichera et al. říká, že u novorozenců v prvních 10 dnech života je jeho hladina menší než 10 µg/l a to v nepřítomnosti infekce nebo ARDS. Následující hladiny musí být menší než 1 µg/l [5].

Zvýšení koncentrace prokalcitoninu (nad 2µg/l) je svojí senzitivitou a specificitou srovnatelná s tradičními markery jako je CRP a celkový počet bílých krvinek, které jsou identifikovány v sepsi a zvláště v meningokokové septikémii u dětí [23]. Prokalcitonin je výrazně vyšší u dětí s bakteriální meningitidou (i 57,9 ng/ml) než u dětí s virovou meningitidou (0,3 ng/ml) [20]. CRP mezi těmito dvěma meningitidami nerozlišuje. Cut-off hodnota prokalcitoninu 5 ng/ml rozlišila bakteriální nákazu u 17 pacientů z 18, zatímco CRP bylo menší než 50 ng/ml u 2 případů z 18 s bakteriální meningitidou. Důvodem je, že CRP hladina může být zpočátku normální nebo nízká v případě bakteriální infekce, která trvá krátce. Stanovení prokalcitoninu je nejlepším ukazatelem pro rozlišování bakteriální a virové meningitidy i u dospělých pacientů [10, 15]. Navíc normální hladina prokalcitoninu (pod 0,5 µg/l) může vyloučit závažné bakteriální infekce v případě onemocnění vyvolaném virem Epstein-Barrové.

Hladiny prokalcitoninu lze využít i u infekční endokarditidy, tuberkulózy, malárie... [23]. Zvýšení jeho hladiny u malárie je pravděpodobně následek zvýšení hladiny TNF-α. Při použití hranice cut-off 2,3 µg/l má prokalcitonin pro diagnózu akutní endokarditidy senzitivitu 81 %, specificitu 85 %, pozitivní predikční hodnotu 72 % a negativní predikční hodnotu 92 % [30].

Sledování prokalcitoninu jako proteinu akutní fáze potvrdilo svou nenahraditelnost zejména v terapii těžkých a život ohrožujících infekcí typu akutní i chronické peritonitidy, infekcí měkkých tkání, flegmón, pneumonií a při rozhodování o bakteriální či toxické etiologii ARDS [15, 16, 20, 31]. Pneumonie je definována jako zánět plicního parenchymu, který je často způsobený bakteriemi, tyto bakterie jsou odhaleny rychlým vyplavením prokalcitoninu. Okamžitě musí být zahájena antimikrobiální terapie, protože zpoždění větší než 8 hodin je spojováno s vyšší úmrtností [30]. Během prvních 72 hodin hospitalizace byl prokalcitonin významně vyšší u 17 pacientů se septickým ARDS než u 10 pacientů s neseptickým ARDS. Toto odlišení nebylo možné pokud se použilo stanovení CRP nebo

IL-6<sup>[16, 20]</sup>. K příkladům využití znalosti koncentrace prokalcitoninu v diferenciální diagnostice patří zejména rozhodování o biliárním nebo toxickém původu akutní pankreatitidy<sup>[10]</sup>.

Dále je hladina prokalcitoninu zvýšena u neinfekčních událostí, jako jsou autoimunitní choroby, těžké trauma, operace, operace srdce nebo kardiogenní šok<sup>[15, 29]</sup>. Během kardiogenního šoku může hladina prokalcitoninu vystoupit z 1,4 ng/ml až na hodnotu větší než 40 ng/ml a to v závislosti na době trvání a na závažnosti<sup>[20]</sup>. Ale pořád toto zvýšení je pouze mírné ve srovnání se zvýšením u pacientů v septickém šoku (72 - 135 ng/ml)<sup>[25]</sup>. V případě pooperačních pacientů s onemocněním kardiovaskulárního systému, hodnota prokalcitoninu větší než 1,5 µg/l po druhém pooperačním dnu je mnohem lepší předpovědatel infekce než interleukin-6, interleukin-8, CRP nebo leukocyty a byla podstatně vyšší u pacientů, kteří zemřeli<sup>[27]</sup>. Prokalcitonin má velký význam u imunokompromitovaných pacientů i autoimunitních procesů. Při monitorování pacientů v kritickém stavu hraje tento marker hlavní roli především po chirurgických zákrocích, při polytraumatech, kdy dokáže odlišit bakteriální infekci od vlastního úrazu, a u pacientů po transplantacích orgánů jako je transplantace jater, ledvin, srdce, kdy dokáže odlišit infekci s horečkou neznámého původu od reakce rejekce štěpu<sup>[16, 20]</sup>. Po poranění, transplantaci a traumatu po prvních čtyřech dnech hladina prokalcitoninu nad 10 µg/l znamená infekci. Během následujících dní by měla jeho hladina klesnout pod 1 µg/l. Prokalcitonin, který se zvyšuje během této periody znamená infekci<sup>[5]</sup>. U pacientů s lokalizovaným zánětem je prokalcitonin obvykle nižší než u pacientů s nelokalizovaným zánětem a pozitivní hemokulturou. Během přesně lokalizovaného zánětu je jeho výrazný vzestup pouze v případě, že infekce zasahuje i do obklopujících tkání nebo se stává systémovou<sup>[30]</sup>.

Úspěšnou léčbu antibiotiky doprovází vždy pokles hodnot plazmatického zánětlivého prokalcitoninu<sup>[10]</sup>. Je nezbytné podávat antibiotika pouze nutnou dobu, protože pak zejména u dětí by mohlo docházet k rezistenci bakterií na antibiotika<sup>[30]</sup>.

Stanovování hladin prokalcitoninu má význam u infekcí uropoetického traktu. Infekce močového traktu je běžným problémem hlavně u dětí. Přesná diagnóza je obzvláště důležitá, protože chrání pacienty před zjizvením parenchymu, které může způsobovat hypertenzi nebo chronické selhání ledvin v dospělosti. Ukázalo se, že hladina prokalcitoninu odpovídá závažnosti zjizvení u dětí<sup>[10]</sup>.

Prokalcitonin má význam i u pacientů infikovaných virem HIV, nebyl zvýšen u pacientů zasažených sekundární infekcí jako je pneumonie vyvolaná *Pneumocystis carinii*, cerebrální toxoplasmoza, virové infekce, plísňové infekce, zhoubné nádory a mykobakteriální infekce ani během posledního stadia nemoci, ale byl zvýšen u těchto pacientů v bakteriální sepsi [10, 20, 25, 32].

Stanovení prokalcitoninu má velký význam během sepse [33]. Prokalcitonin se řadí mezi proteiny akutní fáze. Jeho fyziologickou funkci v roli proteinu akutní fáze se zatím nepodařilo odhalit. Předpokládá se však, že podporuje zánětlivé procesy. Podání syntetického prokalcitoninu myším v septickém stavu zvýšilo jejich morbiditu i mortalitu. Přesně opačné účinky pak mělo podání antiséra proti němu. Podání antiséra proti prokalcitoninu znamenalo zvýšení přežití septických křečků a prasat [34]. Prokalcitonin tedy téměř jistě ovlivňuje průběh zánětlivé reakce lidského organismu, i když ji pravděpodobně sám nespouští. Nejedná se tedy jen o nový marker zánětlivé odpovědi, ale i o její mediátor. Objevila se již myšlenka spekulující s bloádou prokalcitoninu jako jednou z možných cest při terapii sepse. Předmětem výzkumu nadále zůstává zejména podíl zánětlivého prokalcitoninu na změnách metabolismu kalcia v průběhu sepse, jeho působení prostřednictvím kalcitoninového receptoru a vliv proti faktorům stimulujícím osteoklastickou resorpci u systémového zánětu. Teoreticky jsou zvažovány jeho další možné účinky, kupříkladu vasodilatace, ovlivnění produkce oxidu dusnatého [18, 35].

Prokalcitonin jako marker má cenné vlastnosti, jež ho odlišují od jiných dostupných a běžně používaných ukazatelů zánětlivých procesů. Je selektivně indukován během akutního systémového zánětu, při sepsi a také MODS. Stal se ideálním ukazatelem využitelným pro účely diferenciální diagnostiky bakteriálních či nebakteriálních zánětů i pro monitorování pacientů v kritickém stavu a dá se použít též na sledování nemocných v sepsi a MODS. Jeho plazmatická hladina velmi dobře vypovídá zejména o rozvoji pooperačních infekčních komplikací [18].

Ukázalo se, že u kriticky nemocných dětí (2 - 12 let) je prokalcitonin lepším ukazatelem sepse než CRP a SAA. U těžce nemocných novorozenců (3 - 30 dní) si jsou tyto tři markery podobné. Koncentrace prokalcitoninu nad 8,1 ng/ml identifikovala všechny děti v bakteriální sepsi. To znamená, že hodnota nad 8,1 ng/ml má 100 % diagnostickou účinnost. Koncentrace CRP nad 22,1 mg/l má diagnostickou účinnost pouze 89,8 % [36].

### 3.2.4. Klinický přínos stanovování prokalcitoninu

Vyjímečné postavení prokalcitoninu jako hlavního proteinu akutní fáze v klinické praxi je dáno mimo jeho vysokou biologickou stabilitu umožňující dokonalé laboratorní stanovení také univerzálností a zejména specifíčností tohoto markeru. Jak již bylo uvedeno, prokalcitonin představuje hlavní diagnostický parametr závažných systémových bakteriálních infekcí, což platí i v případě imunokomprimovaných pacientů. I ti totiž po dostatečné stimulaci indukují jeho tvorbu zcela standardním způsobem <sup>[18]</sup>. Hodnoty prokalcitoninu závisí především na míře zánětlivé reakce dané anatomickým rozsahem a stupněm systémové odpovědi lidského organismu. Jeho hladiny klesají okamžitě po odeznění stimulace, a proto dávají jasný obraz závažnosti stavu pacienta i průběhu zánětlivé reakce. Další interpretace koncentrací prokalcitoninu je dostatečně spolehlivě využitelná pro zhodnocení správnosti zvolené terapie i prognózu následného vývoje zdravotního stavu nemocného <sup>[20]</sup>.

Pro prokalcitonin platí tři jednoduchá pravidla: v séru zdravého člověka je jeho množství většinou nedetekovatelné, menší než 0,1 μg/l (ng/ml), toto množství je detekovatelná hranice prokalcitoninu. Tato koncentrace vylučuje bakteriální infekci. Plazmatické hladiny nad 0,5 ng/ml svědčí vždy o akutním zánětu či infekci. Pokud je hladina prokalcitoninu menší než 0,25 μg/l není doporučována léčba antibiotiky <sup>[27]</sup>.

Snižování koncentrace prokalcitoninu poukazuje na dobrou prognózu zánětlivé odpovědi organismu a úspěšnou léčbu. Zvyšování naopak svědčí o zhoršení stavu pacienta i následném špatném až fatálním vývoji jeho onemocnění <sup>[10, 20]</sup>.

Během virové infekce může být hladina prokalcitoninu sice zvýšená, ale většinou dosahuje hodnoty pod 1,5 ng/ml <sup>[10]</sup>. Obzvláště vysoké hodnoty až 1000 ng/ml byly opakovaně stanoveny u pacientů se závažnými akutními bakteriálními infekcemi a v septickém stavu. Nejvíce je schvalována hodnota cut-off pro prokalcitonin 2 ng/ml, je to nejlepší hranice pro rozlišování invazivního a lokalizovaného bakteriálního zánětu a pro rozlišování mezi virovým a bakteriálním zánětem <sup>[28]</sup>.



### 3.2.5. Metody stanovení prokalcitoninu

Prokalcitonin je běžně stanovován imunoluminometrickou analýzou (LUMI test PCT, B.R.A.H.M.S. Diagnostica ,Berlin, Germany) [19, 28, 30, 37]. Metoda využívá antigenní specifity prokalcitoninu s využitím dvou monoklonálních protilátek vázaných na jeho dvou vazebných místech. Obě protilátky jsou přítomny v nadbytku. Antigenní segmenty odpovídají kalcitoninu a katakalcinu. Luminiscenčně označená protilátka proti kalcitoninu, označovaná jako tracer, vstupuje volně do zkoumaného roztoku. Druhá protilátka proti katakalcinu je nafixovaná na vnitřní stěnu zkumavky, ve které analýza probíhá. Během inkubace obě protilátky reagují s molekulou prokalcitoninu za vzniku sendvičových komplexů, jenž naváží luminiscenčně označenou reagensii na zkumavku. Sendvičový princip dvou protilátek proti rozdílným antigenním strukturám molekuly prokalcitoninu eliminuje riziko falešné positivity při měření, která by byla způsobena přítomností jiných štěpných produktů. Po odstranění zbytku traceru na konci reakce určí výslednou hodnotu koncentrace prokalcitoninu měření intenzity luminiscence. Intenzita signálu je přímo úměrná množství prokalcitoninu ve zkoumaném vzorku. Přesnou kvantifikaci zjištěné hladiny markeru umožňuje předem nastavená kalibrační křivka přístroje, kde je signál přepočten na odpovídající plazmatickou koncentraci. Kalibrační křivka je vytvořena s využitím standardů o známé koncentraci prokalcitoninu, kalibrovaných proti rekombinantnímu lidskému prokalcitoninu. Detekční limit je 0,1 ng/ml [10, 20, 25]. Popsané nejběžnější stanovení plazmatické hladiny prokalcitoninu trvá přibližně 1 hodinu a používají se při něm standardní komerční sety.

Mimo tohoto postupu byl ještě prokalcitonin experimentálně detekován nepřímou radioimunoanalýzou a také semikvantitativně pomocí imunochromatografie na pevné bázi (Brahms PCT-q, Brahms Diagnostica), tato metoda může být prováděna u lůžka pacienta. Semikvantitativní měření koreluje s hodnotami měřeními imunoluminometricky přibližně v rozmezí 70 - 80 % a může proto sloužit k rychlé orientaci bez laboratorního zázemí. Souprava obsahuje 25 individuálních stanovení a výsledek je znám do 30 minut. Výsledná intenzita barvy testovacího proužku je přímo úměrná koncentraci prokalcitoninu ve vzorku. Koncentrace je vyhodnocena na základě porovnání proužku s referenční barevnou škálou ve čtyřech pásmech: < 0,5 ng/ml, 0,5 - 2 ng/ml, 2 - 10 ng/ml a > 10 ng/ml [28]. Semikvantitativní analýza

prokalcitoninu je nepříznivě ovlivněna hemolýzou. Lipidy ani bilirubin nemají na toto měření vliv.

Klinická interpretace hodnot získaných imunoluminometricky i semikvantitativně se nijak významně neliší. Začíná vyhodnocením zjištěných výsledků podle orientační osnovy a pokračuje vždy nutným zvážením individuální situace konkrétního pacienta i sledováním trendu vývoje jeho plazmatické koncentrace prokalcitoninu <sup>[37]</sup>.

### **3.2.6. Srovnání prokalcitoninu s vybranými ukazateli zánětu**

V laboratorní diagnostice a při monitorování zánětlivých stavů je nyní používána celá řada cytokinů i proteinů akutní fáze. Standardně se jedná zejména o CRP a o interleukin-6. Prokalcitonin se od obou jmenovaných markerů významně odlišuje svými specifickými vlastnostmi <sup>[18]</sup>. Další markery zánětu jsou interleukin-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , interleukin-8, ale nejsou dostatečně senzitivní ani specifické <sup>[10]</sup>. Prokalcitonin je srovnatelný s troponinem T, který má výbornou negativní predikční hodnotu pro myokardiální ischemii, může být zvýšen i v sepsi a při renálním selhání, ale jeho hodnoty musí být interpretovány individuálně <sup>[27]</sup>.

CRP je uvolňován játry <sup>[28]</sup>. Tvorbu CRP jako proteinu akutní fáze indukuje celá řada bakteriálních zánětů včetně lokálních, ale také virózy i neinfekční záněty, různá systémová onemocnění či akutní rejekce transplantovaného orgánu <sup>[38]</sup>. Nevýhodou CRP brání jeho významnějšímu přínosu je pomalá kinetika (maximálních hladin dosahuje za 24 - 48 hodin od vyvolání zánětu) s opožděným vzestupem a dlouhodobým přetrváváním zvýšených hladin i po odeznění zánětu <sup>[15]</sup>. Ještě navíc vykazují výraznou individuální variabilitu. Naopak nespornou výhodou tohoto ukazatele představuje vysoká stabilita in vitro umožňující rutinní laboratorní stanovení v séru. CRP je používán k odlišení virové a bakteriální infekce, dále při apendicitidě, k detekci pooperační sepse u dětí. U pacientů s pankreatitidou prokalcitonin nad 1,8 ng/ml přesněji identifikuje infekční nekrózu než CRP <sup>[20]</sup>. Nicméně CRP není vysoce specifický ani senzitivní pro bakteriální infekci. CRP může vykazovat nízkou hladinu u bakteriální infekce, avšak vysokou hladinu u virové infekce <sup>[28, 31, 39]</sup>. Prokalcitonin má vyšší sensitivitu, specifitu, pozitivní predikční hodnotu a negativní predikční hodnotu než CRP <sup>[15]</sup>.

Spolehlivost cytokinu interleukinu-6 dobře vypovídá o závažnosti sepse i klinického stavu pacienta při systémových zánětech. Elevací své koncentrace v séru pak reaguje jak na bakteriální, tak i virový původ chorobného procesu, a dále také pak na neinfekčními záněty typu systémových onemocnění nebo postoperačních traumat. Lokální infekce nezpůsobují vzestup plazmatických hladin interleukinu-6, i když jsou výrazně vyšší v oblasti místní zánětlivé reakce. Vliv akutní rejekce transplantovaných orgánů zůstává sporný. Spolehlivost interleukinu-6 vypovídající o zánětlivé reakci lidského organismu však významně znehodnocují tyto vlastnosti: krátký biologický poločas způsobující kolísání jeho koncentrace, vazba na některé další cytokiny, zejména IL-6 R a již zmíněná omezená přítomnost v plazmě při vysokém lokálním obsahu v oblasti zánětu. Další nevýhody představují regulace snižující plazmatickou hladinu při přetrvávání zánětu, přímé ovlivnění imunosupresivní terapií i nízká stabilita v séru in vitro. Rutinní využití interleukinu-6 v laboratorní praxi má proto své výrazné limity. Lze tedy tvrdit, že interleukin-6 zůstává citlivým a specifickým ukazatelem systémového zánětu infekčního a v určitých případech též neinfekčního původu, pro některé své vlastnosti se však nehodí pro rutinní laboratorní využití<sup>[18]</sup>.

Interleukin-6 a interleukin-8 jsou zajímavými ukazateli zánětu, protože jsou jako první rozpoznávány leukocyty. Interleukin-6 a interleukin-8 má nízkou molekulovou hmotnost a to 20 a 11 kDa. Jsou hlavně produkovány monocyty, ale také dalšími buňkami zvláště za určitých podmínek, například při hypoxii. Interleukin-6 a interleukin-8 jsou zvláště vhodnými ukazateli u novorozenců, stanovení CRP u novorozenců nemá příliš význam<sup>[9]</sup>.

Hladina prokalcitoninu během 14 dnů byla nižší u pacientů, kteří přežili, než u pacientů, kteří zemřeli. Ale hladina CRP, interleukinu-6 a TNF- $\alpha$  se v této závislosti vůbec nepohybovala. Je to nejspíše dáno jejich každodenní vysokou variabilitou<sup>[20]</sup>.

Stanovení LBP, HLA-DR a dalších mělo význam pouze u malé části pacientů<sup>[9]</sup>.

# 4. Experimentální část

## 4.1. Úvod

### 4.1.1. Obecná charakteristika souboru

Celkem byly zpracovány údaje 171 pacientů. K 65 pacientům nebyly dodány ošetřovatelské dokumentace. Základem hodnocení však nebyl pacient, protože jednotlivé případy se velmi lišily příčinou, průběhem i východiskem. Jako jednotlivá událost byla brána stanovení prokalcitoninu. K nim byla vztažena ostatní laboratorní a klinická data stanovená ve stejný čas (den, hodinu) a bylo přihlédnuto k datům okolo tohoto času. Porovnáním těchto faktů jsem se pokusila definovat některé obecné, prakticky využitelné poznatky.

### 4.1.2. Hodnocení klinického stavu

Při hodnocení klinického stavu, u mnou sledované skupiny pacientů, šlo o komplexní přístup.

Základní fakt důležitý pro stanovení systémové bakteriální infekce, tj. kultivačně prokázaná přítomnost bakteriálních patogenů v oběhu, není přítomen ve všech případech. V daném souboru základní diagnóza i následně silně zhoršený stav vedl vždy i k intenzivní antimikrobiální léčbě, proto v řadě případů nebyla hemokultivace úspěšná. Stejný problém byl i u kultivace normálně sterilních tělních tekutin a centrálních žilných katetrů. Naopak typické zhoršení klinického stavu následně po několikadenní stabilizaci je pravděpodobně projevem sekundární infekce mikroorganismy fakultativně patogenními a pocházejícími z vnitřního prostředí organismu, nebo projevem nosokomiální infekce z prostředí. Terén takto oslabených nemocných je na infekty všeho druhu mimořádně citlivý. Proto byl do prokázaného mikrobiálního agens zahrnutý i proces spojený s bakteriální infekcí: tj. prokázanou peritonitis, jaterní absces, bronchopneumonii, hnisající ránu nebo vůbec lokální

proces rozsáhlejšího charakteru. Takto nastavené podmínky hodnocení byly splněny všemi pacienty.

Z klinických dat byly hodnoceny průběžné klinické záznamy vedené u všech intenzivně ošetřovaných. Data s výjimkou teploty byla přímo stanovována resuscitačními přístroji a ošetřujícím personálem, který je zaznamenával každou hodinu. Pro diagnózu SIRS bylo nutno splnit dvě ze čtyř klinických a hematologických kritérií: alterovaná tělesná teplota, pulz, dech a celkový počet leukocytů.

Za patologické hodnoty tělesné teploty byly vzaty ty naměřené hodnoty, které spadaly do rozmezí nad 38°C nebo pod 36°C. Pro vývoj hodnot během dne byla brána v úvahu ta nejvyšší dosažená teplota.

Jako patologická srdeční frekvence byla vzata frekvence nad 90/min. Byla počítána průměrná hodnota zaokrouhlená na 5/min. Část pacientů byla medikována betablokátozem (Betaloc v infuzi).

Patologická hodnota dechové frekvence dosahovala nad 20/min. Opět byla počítána průměrná hodnota dechové frekvence.

Celkový počet cirkulujících leukocytů odrážel mobilizaci imunitního systému antigenním podnětem s patologickými hodnotami nad 12 nebo pod 4 G/l.

Pro hodnocení MODS byla použita stejná kritéria jako pro SIRS s přidanou hodnotou určující snížení tkáňové perfúze. Intenzivně ošetřovaný pacient napojený na přístroje zajišťující a monitorující základní životní funkce může být při známce nedostatečného oběhu napojen na infúzní pumpu se standardně nařaděným noradrenalinem (5/50 ml fyziologického roztoku).

## 4.2. Metody zpracování dat

Jednotlivé události (událostí se rozumí stanovení prokalcitoninu a další údaje o stavu pacienta vztažené ke stejnému času) byly rozříděny do tří kategorií: neseptický stav (ns), sepse (s) a septický stav s poruchou tkáňové perfúze (s + os). Každá z těchto kategorií byla dále rozdělena do dalších čtyř skupin a to podle toho zda byl druhý náběr prokalcitoninu odebírán po jednom, dvou, třech nebo více než třech dnech od náběru předešlého.

Statisticky byly vyhodnoceny tři laboratorní údaje používané v diagnostice septických stavů: sérovou koncentraci CRP v mg/l, celkový počet cirkulujících Leu v G/l a sérovou koncentraci prokalcitoninu v ng/ml. Pomocí Kruskal-Wallisova neparametrického testu byl spočítán průměr, medián, horní a dolní kvartil, směrodatná odchylka a jednotlivé koncentrace byly znázorněny pomocí krabicových grafů (box plots) <sup>[40]</sup>.

Během zhoršování, trvání a zlepšování septického stavu bylo vyhodnoceno 166 opakovaných náběrů prokalcitoninu. Počáteční hodnotě prokalcitoninu byla přiřazena hodnota 100 %, následující hodnota byla vztažena vůči této počáteční hodnotě. Tento postup byl použit i v případech, kdy byl prokalcitonin měřen opakovaně u jednoho pacienta. Jednotlivá procentuální množství byla vynesena do sloupcových grafů.

Při neseptickém stavu (v čase bez známek sepse) bylo postupováno obdobně. Bylo nalezeno 94 událostí prokalcitoninu při prokázaném neseptickém stavu. Absolutní hodnoty hladin prokalcitoninu byly vyneseny do bodového grafu. Bylo vyhodnoceno 43 opakovaných náběrů prokalcitoninu. Počáteční hodnotě prokalcitoninu byla přiřazena hodnota 100 %, následující hodnota byla vztažena vůči této počáteční hodnotě. Procentuální množství opakovaného náběru byla rozdělena podle toho, zda byl druhý náběr prokalcitoninu prováděn po jednom, dvou, třech nebo více než třech dnech od náběru předešlého. Tato procentuální množství prokalcitoninu byly přeneseny do sloupcových grafů.

U pacientů s letálním průběhem bylo pracováno s předposledním a posledním náběrem prokalcitoninu. Bylo nutné zjistit jeho dynamiku. Opět byla první hladina prokalcitoninu, považována za 100 % a k této hodnotě byla vztažena hodnota druhého náběru. Tato procentuální množství byla rozdělena do 5 skupin, podle toho

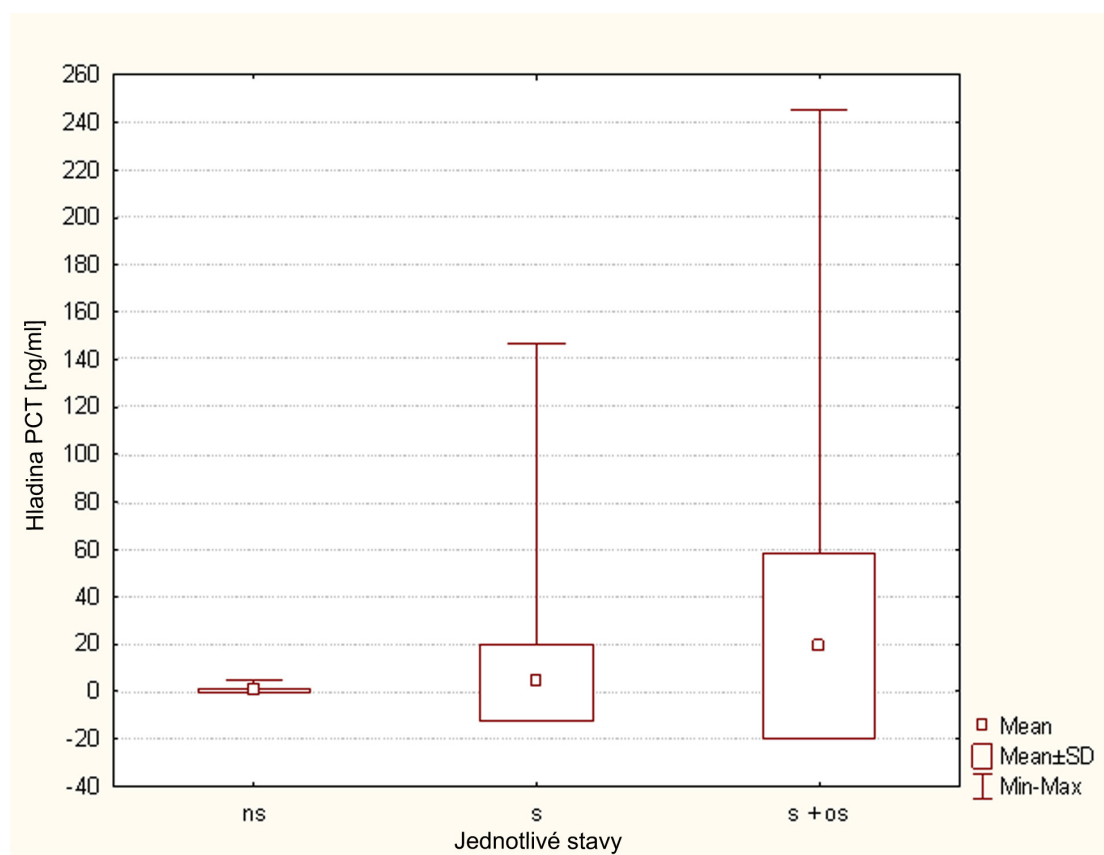
zda k druhému náběru došlo v den úmrtí, jeden, dva, tři nebo více než tři dny před úmrtím. Výsledná procentuální množství byla přenesena do bodového grafu. Stejným způsobem bylo postupováno při vyhodnocení náběrů CRP a Leu.

## 4.3. Výsledky

### 4.3.1. Hodnocení hladin prokalcitoninu, CRP a Leu ve vztahu ke klinickému stavu

Neseptických stavů bylo v souboru 94, septických stavů 93 a septických stavů s poruchou perfúze 110.

Nejprve byla sledována souvislost závažnosti klinického stavu a hladiny prokalcitoninu. Na obrázku 1 vidíme jednotlivá rozmezí hladin prokalcitoninu v ng/ml v závislosti na závažnosti klinického stavu (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulkách 1, 2, 3). V příloze 1 na obrázku 1 je kvůli lepší přehlednosti vynesena závislost zlogaritmované hladiny prokalcitoninu na závažnosti klinického stavu. Z obrázku je vidět, že prokalcitonin dobře odráží stav pacienta, zda se jedná o neseptický stav, septický stav, nebo septický stav s poruchou perfúze.

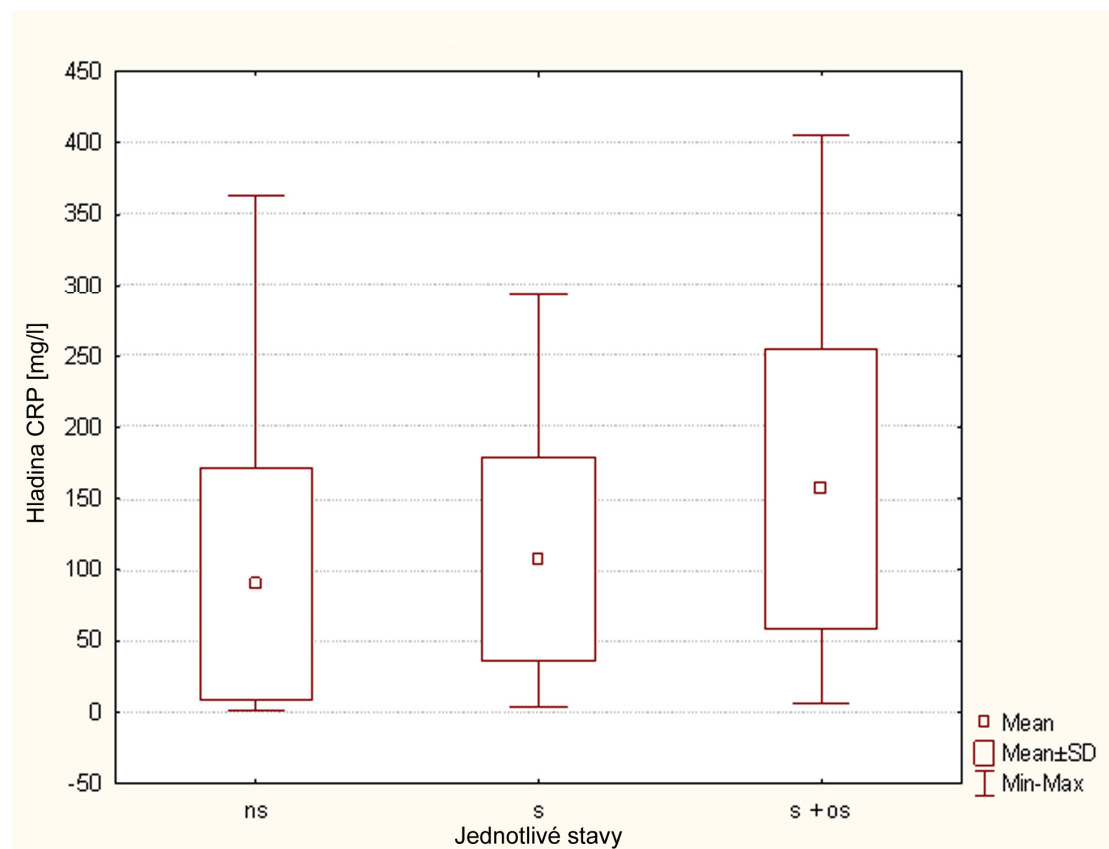


Obr. 1: Sérové koncentrace prokalcitoninu v různých stavech (ns - neseptický stav, s -septický stav, s + os - sepse s lézí perfúze).



Maxima hladin prokalcitoninu v jednotlivých stavech dobře vypovídají o závažnosti daného stavu. Průměrná hodnota prokalcitoninu v neseptickém stavu je 0,46, median je 0,29, směrodatná odchylka je 0,72. Quartily jsou 0,1 a 0,4875. Průměrná hodnota v septickém stavu je 3,78, median je 0,53, směrodatná odchylka je 15,9. Quartily jsou 0,25 a 1,57. Průměrná hodnota v septickém stavu s lézí perfúze je 19,08, median je 3,93, směrodatná odchylka je 39,36. Quartily jsou 0,8175 a 20,7025.

Dále jsme se zabývali souvislostí závažnosti klinického stavu s hladinami CRP a Leu. Na obrázku 2 vidíme jednotlivá rozmezí hladin CRP v mg/l v závislosti na závažnosti klinického stavu (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulkách 1, 2, 3). V příloze 1 na obrázku 2 je kvůli lepší přehlednosti vynesena závislost zlogaritmované hladiny CRP na závažnosti klinického stavu.

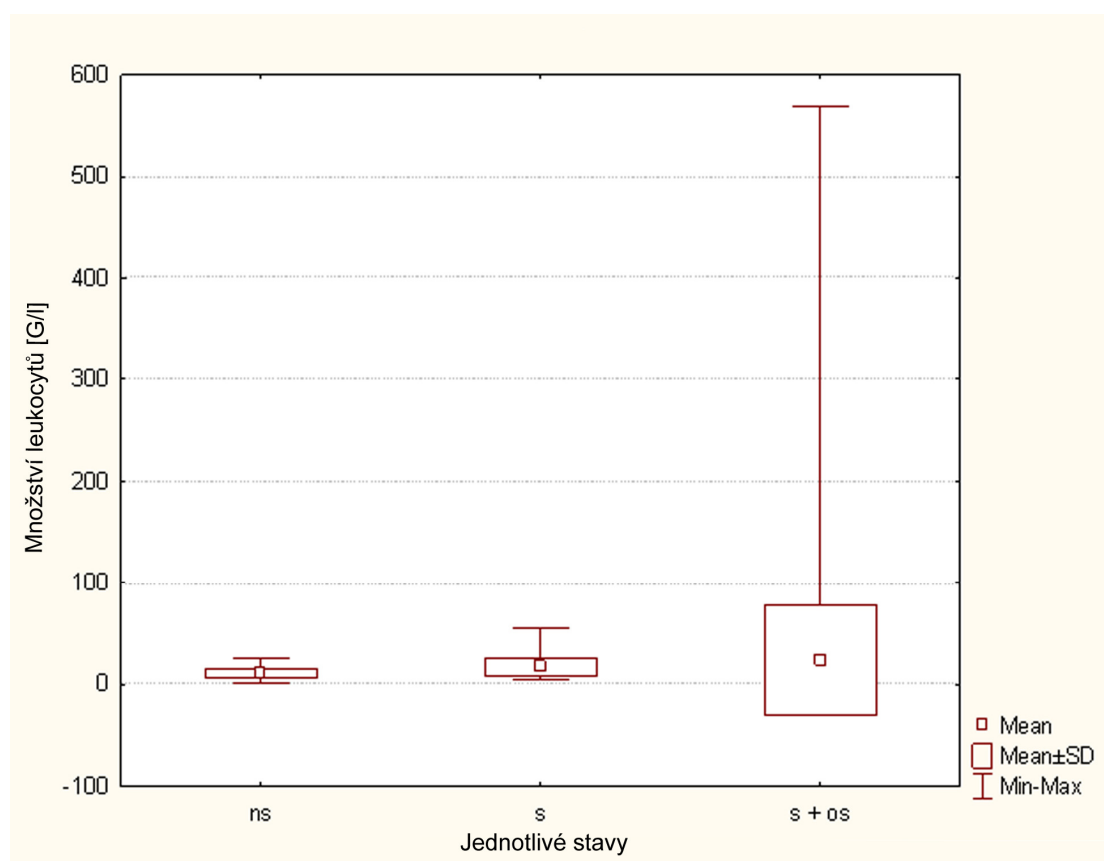


Obr. 2: Sérové koncentrace CRP v různých stavech (ns - neseptický stav, s -septický stav, s + os - seps s lézí perfúze).

Z obrázku je vidět, že nejčastější rozpětí hodnot CRP také vypovídá o stavu pacienta, zda se pacient nachází v neseptickém stavu, v septickém stavu nebo v septickém stavu

s poruchou perfúze, ale jeho hodnoty se značně překrývají. Maxima hladin CRP v určitých stavech neodpovídají závažnosti těchto stavů. Průměrná hodnota CRP v neseptickém stavu je 89,94, median je 59,79, směrodatná odchylka je 81,39. Quartily jsou 32,8275 a 134,2925. Průměrná hodnota CRP v septickém stavu je 107,45, median je 101, směrodatná odchylka je 71,6. Quartily jsou 53 a 157. Průměrná hodnota CRP v septickém stavu s lézí perfúze je 156,56, median je 131, směrodatná odchylka je 97,92. Quartily jsou 78 a 221.

Na obrázku 3 vidíme jednotlivá rozmezí hladin Leu v G/l v závislosti na závažnosti klinického stavu (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulkách 1, 2, 3). V příloze 1 na obrázku 3 je kvůli lepší přehlednosti vynesena závislost zlogaritmované hladiny Leu na závažnosti klinického stavu. Z obrázku je vidět, že rozpětí hladin Leu koreluje se závažností stavu pacienta, zda se pacient nachází v neseptickém stavu, v septickém stavu, nebo v septickém



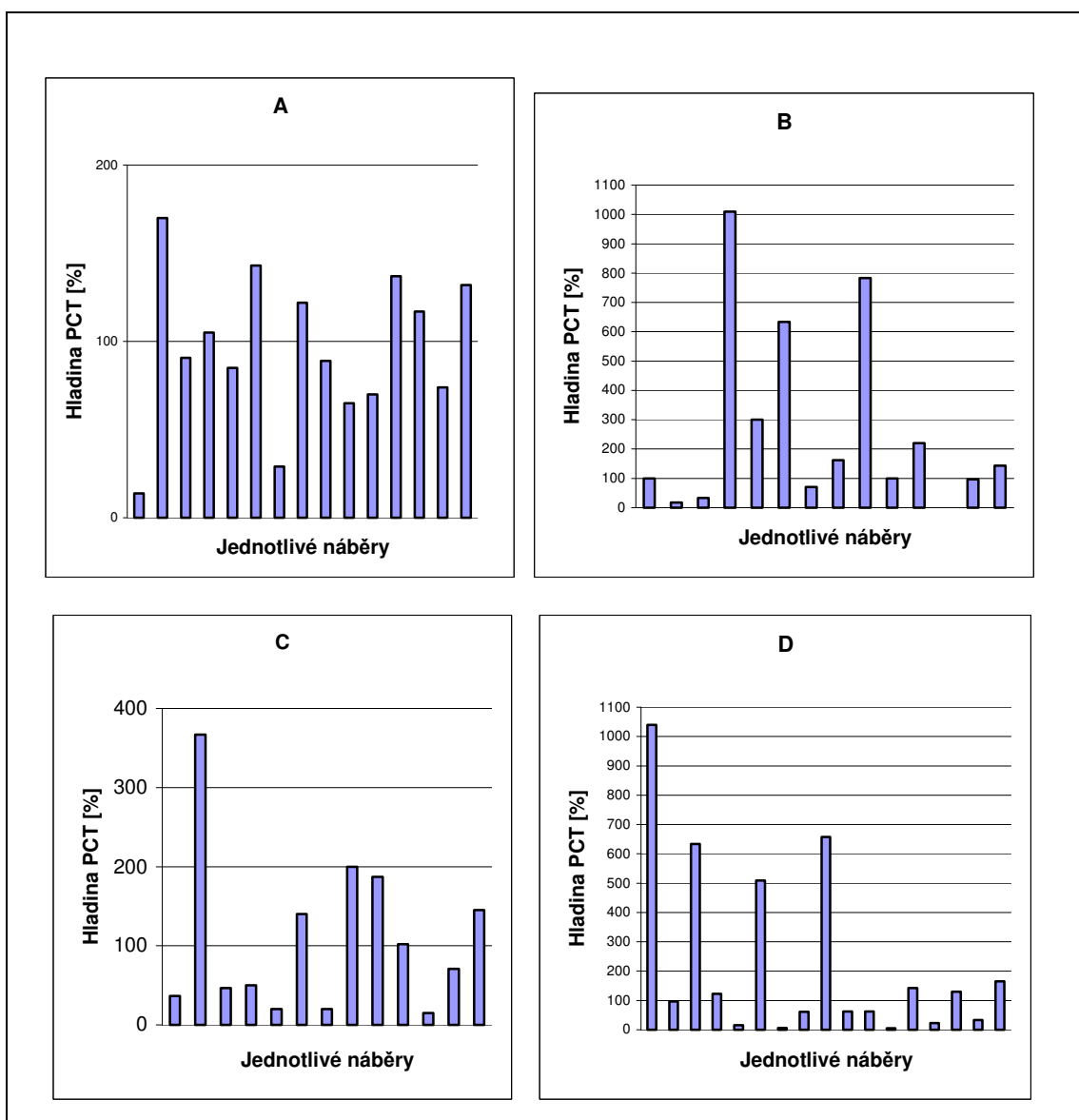
Obr. 3: Sérové koncentrace Leu v různých stavech (ns - neseptický stav, s -septický stav, s + os - sepsis s lézí perfúze).

stavu s poruchou perfúze. Průměrná hodnota Leu v neseptickém stavu je 10,67, median je 10, směrodatná odchylka je 4,68. Quartily jsou 7,85 a 12,65. Průměrná hodnota Leu v septickém stavu je 16,17, median je 14,7, směrodatná odchylka je 8,49. Quartily jsou 10,85 a 19,425. Průměrná hodnota Leu v septickém stavu s lézí perfúze je 21,4, median je 16,9, směrodatná odchylka je 53,88. Quartily jsou 13,025 a 22,425.

#### **4.3.2. Dynamika prokalcitoninu při zhoršování septického stavu**

Bylo nalezeno 61 případů zhoršování septického stavu mezi dvěma následujícími stanoveními prokalcitoninu. Hodnoty prvního náběru byly v rozmezí hodnot 0 - 145,4 ng/ml s průměrnou hodnotou 11,2 ng/ml. Hodnoty druhého náběru byly v rozpětí hodnot 0 - 245,4 ng/ml s průměrnou hodnotou 13 ng/ml.

Na obrázku 4 jsou vidět jednotlivé události, kdy došlo k zhoršení stavu pacienta. Doba mezi dvěma po sobě jdoucími náběry byla jeden, dva, tři nebo více než tři dny (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulkách 4, 5, 6, 7). Jak je vidět na obrázku v části A, v případě jednodenního odstupu nabírání prokalcitoninu kolísají jeho hladiny u druhého náběru v rozmezí 10 - 170 % původní hodnoty předešlého náběru. Median je 97,8, směrodatná odchylka je 41,17, průměr je 96,16. Quartily jsou 73 a 133,25. Z části B je vidět, že v případě dvoudenního odstupu nabírání prokalcitoninu jsou hladiny druhého náběru v rozmezí 100 - 1000 % s výjimkou 4 případů, kdy jeho hodnota dosahuje 18, 33, 71 a 0,5 %. Median je 143, směrodatná odchylka je 306,3 průměr je 282,35. Do směrodatné odchylky a do průměru nebyly započítány 2 hodnoty: 55773 a 0,5 %. Quartily jsou 84 a 467. Do obrázku do části B nebyla kvůli lepší přehlednosti vynesena hodnota náběru, kdy došlo k zvýšení prokalcitoninu na 55773 %. Z části C je patrné, že v případě třídenního odstupu nabírání prokalcitoninu je hladina druhého náběru v rozpětí 15 - 367 %, toto rozmezí značně kolísá. Median je 71, směrodatná odchylka je 96,85, průměr je 107,7. Quartily jsou 36,7 a 145. Jak je vidět z části D, náběry po více než třech dnech jeví velké kolísání hodnot od 5 - 1045 %.



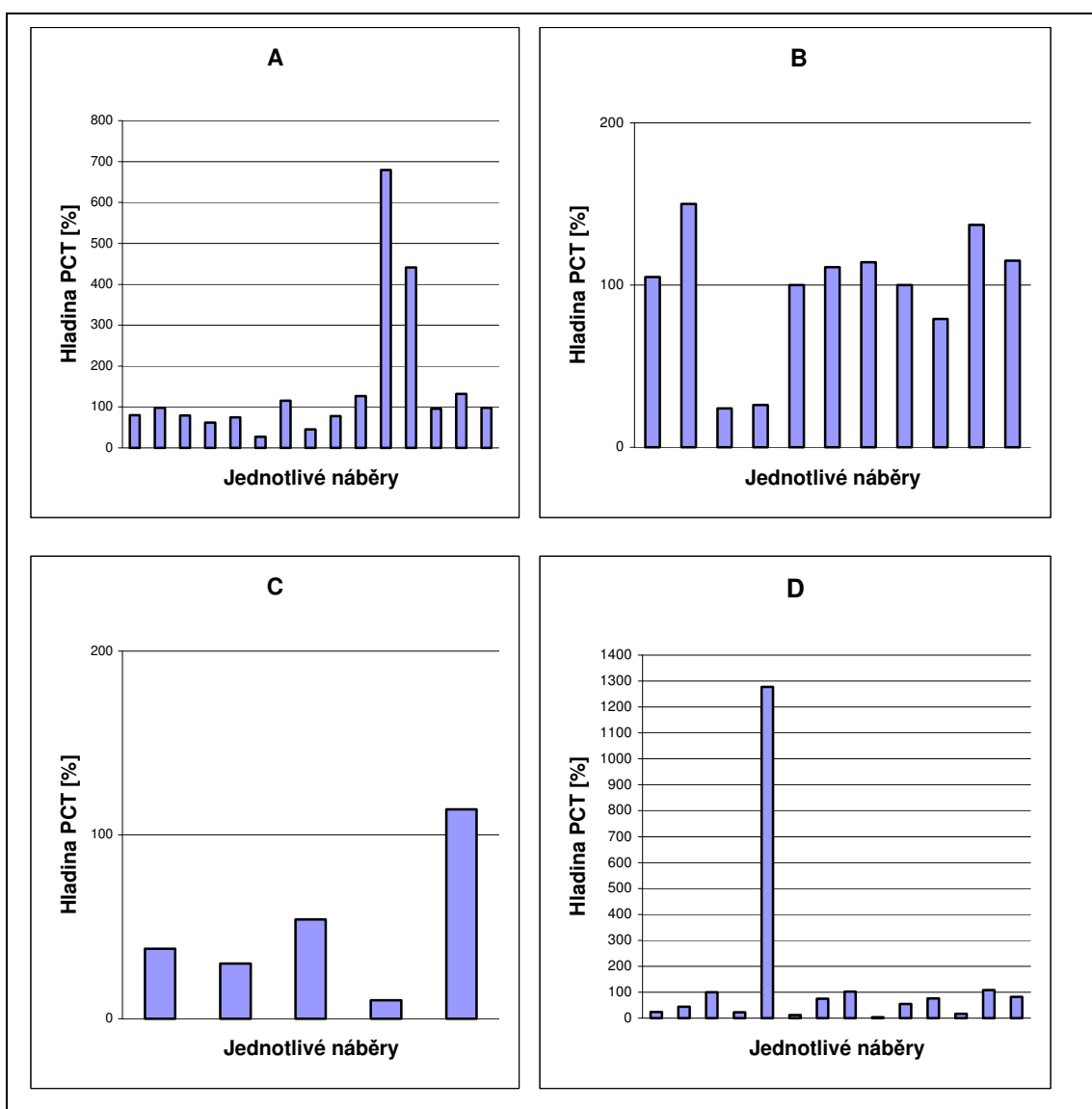
Obr. 4: Zhoršování septického stavu: náběry prokalcitoninu po jednom dni (část A), po dvou dnech (část B), po třech dnech (část C), po více než třech dnech (část D).

#### 4.3.3. Dynamika prokalcitoninu při trvání septického stavu

Bylo zaznamenáno 46 případů trvání septického stavu mezi dvěma následujícími stanoveními prokalcitoninu. Trvání septického stavu znamená, že se stav pacienta nezměnil, to znamená že se ani nezlepšil, ani nezhoršil. Hodnoty prvního náběru byly v rozmezí hodnot 0 - 27,92 ng/ml (s výjimkou 3 případů, kdy hladiny prokalcitoninu dosahují 63,19, 163,1 a 71,29 ng/ml) s průměrnou

hodnotou 3,84 ng/ml. Hodnoty druhého náběru byly v rozpětí hodnot 0 - 16,41 ng/ml (s výjimkou 2 případů, kdy hladiny prokalcitoninu dosahují 39,32 a 39,31 ng/ml) s průměrnou hodnotou 2,5 ng/ml.

Na obrázku 5 jsou vidět jednotlivé události, kdy nedošlo k žádné změně stavu pacienta. Doba mezi dvěma po sobě jdoucími náběry byla jeden, dva, tři nebo více než tři dny (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulkách 8, 9, 10, 11). Jak je vidět na obrázku v části A, v případě jednodenního odstupu nabírání prokalcitoninu jeho hladiny u druhého náběru kolísají



Obr.5: Trvání septického stavu: náběry prokalcitoninu po jednom dni (část A), po dvou dnech (část B), po třech dnech (část C), po více než třech dnech (část D).

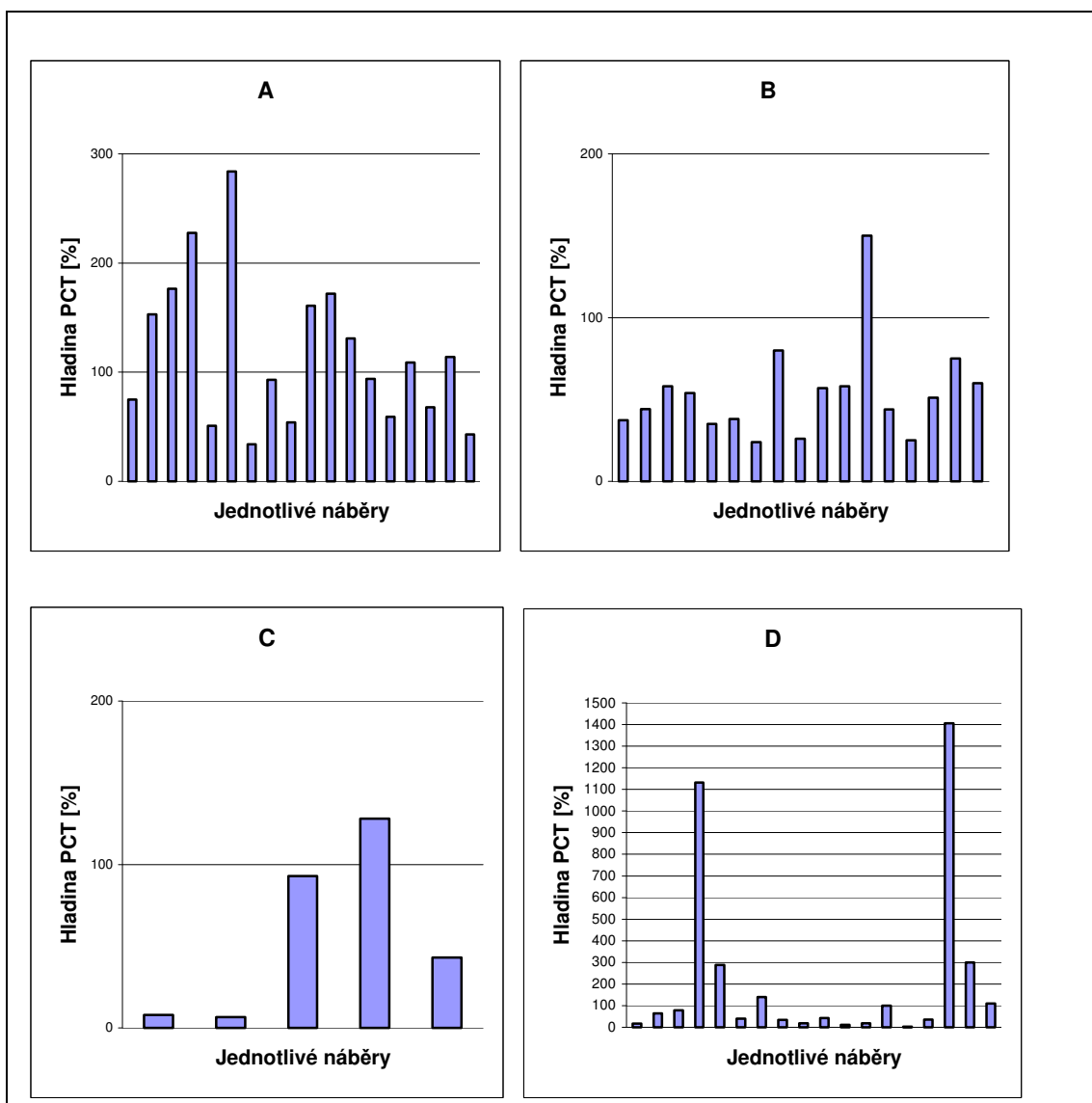
mezi 62 - 132 % s výjimkou 4 případů, kdy jeho hladiny dosahují hodnot 27, 45, 679 a 441 %. Median je 96, směrodatná odchylka je 29, průměr je 86. Do směrodatné odchylky a do průměru nebyly započítány 2 hodnoty: 679, 441 %. Hodnota 679 % odpovídá velice špatnému stavu pacienta, po něm následuje exitus. Quartily jsou 71,75 a 128,25. Z části B je vidět, že v případě dvoudenního odstupu nabírání prokalcitoninu jsou hladiny druhého náběru v rozmezí 79 - 150 % s výjimkou 2 případů, kdy jeho hodnota dosahuje 24 a 25 %. Median je 105, směrodatná odchylka je 38, průměr je 97. Quartily jsou 89,5 a 114,5. Z části C je patrné, že v případě třídního odstupu nabírání prokalcitoninu je hladina druhého náběru v rozpětí 10 - 114 %, bohužel případů trvání septického stavu s třídním odstupem nabírání prokalcitoninu bylo pouze 5, ale i tak se dá říci, že by nabírání po třech dnech bylo nevýznamné. Median je 38,1, směrodatná odchylka je 35,36 a průměr je 49,22. Quartily jsou 30 a 54. Jak je vidět z části D, náběry po více než třech dnech jeví kolísání od 3 - 108 % s výjimkou 2 případů, kdy hladiny prokalcitoninu dosahují 1277 a 3710 %. Do části D nebyla kvůli lepší přehlednosti zařazena hladina 3710 %.

#### **4.3.4. Dynamika prokalcitoninu při zlepšování septického stavu**

Událostí, kdy došlo ke zlepšení septického stavu mezi dvěma následujícími stanoveními prokalcitoninu, bylo zaznamenáno 59. Hodnoty prvního náběru byly v rozmezí hodnot 0,1 - 245,4 ng/ml s průměrnou hodnotou 17,17 ng/ml. Hodnoty druhého náběru byly v rozpětí hodnot 0 - 160,7 ng/ml s průměrnou hodnotou 10,00 ng/ml.

Na obrázku 6 jsou vidět jednotlivé události, kdy došlo k zlepšení stavu pacienta. Doba mezi dvěma po sobě jdoucími náběry byla jeden, dva, tři nebo více než tři dny (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulkách 12, 13, 14, 15). Jak je vidět na obrázku v části A, v případě jednodenního odstupu nabírání prokalcitoninu jeho hladiny u druhého náběru kolísají mezi 34 - 284 %. Tento odstup nabírání se zdá být značně nevýhodný. Median je 101,5, směrodatná odchylka je 66,45, průměr je 116,6. Quartily jsou 61,25 a 159. Z části B je vidět, že v případě dvoudenního odstupu nabírání prokalcitoninu jsou hladiny druhého náběru v rozmezí 24 - 80 % s výjimkou 1 případu, kdy jeho hodnota dosahuje 150 %. Median je 51, směrodatná odchylka je 29, průměr je 54. Quartily jsou 37,3 a 58,1. Z části C je patrné, že v případě třídního odstupu nabírání

prokalcitoninu je hladina druhého náběru v rozpětí 7 - 93 % s pouze 1 výjimkou a to případem, kdy jeho hladina dosahovala 128 %. Případů zlepšování septického stavu s třídním odstupem nabírání prokalcitoninu bylo pouze 5. Median je 43, směrodatná odchylka je 47,89 a průměr je 55,72. Quartily jsou 8 a 93. Jak je vidět v části D, náběry po více než třech dnech jeví velké kolísání od 3 - 300 % s výjimkou 2 případů, kdy hladiny prokalcitoninu dosahuje 1132 a 1406 %.



Obr. 6: Zlepšování septického stavu: náběry prokalcitoninu po jednom dni (část A), po dvou dnech (část B), po třech dnech (část C), po více než třech dnech (část D).

#### 4.3.5. Neseptický stav

Bylo nalezeno 94 případů odebrání prokalcitoninu, kdy nebyly prokázány známky sepse a 43 stavů, kdy byl odebrán opakovaně v čase, kdy nebyly prokázány známky sepse.

Jak je vidět v příloze 1 na obrázku 4 jednotlivé hodnoty prokalcitoninu jsou velmi různé, ale jde o hodnoty převážně v rozmezí normy pro neseptický stav (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulce 1). Hladiny nad 2 ng/ml odrážejí velmi krátkou dobu, kdy se jinak septický pacient nenacházel v sepsi, tzn. nesplňoval podmínky pro diagnózu sepse. Median je 0,24, směrodatná odchylka je 0,37 a průměr je 0,33. Quartily jsou 0,1 a 0,46. Do výpočtů nebylo zahrnuto 5 událostí, které mají hodnotu 1,22, 1,55, 5,07, 2,98 a 2,76 ng/ml a odpovídají velice krátké době (většinou dva dny), kdy se jinak septický pacient nenacházel v sepsi (nesplňoval podmínky pro sepsi).

V příloze 1 na obrázku 5 jsou vidět jednotlivé události během neseptického stavu, kdy mezi dvěma po sobě jdoucími náběry uplynula doba jeden, tři nebo více než tři dny (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulce 16). Náběry po dvou dnech tvořily malou skupinu tří událostí s hodnotami 150, 129 a 56 %. Z obrázku z části A je vidět, že náběry po jednom dni nejeví kolísání hodnot, ale sledovaná skupina je velmi malá. Z obrázku z části B je patrné, že při náběrech po třech dnech dochází k velkému kolísání hodnot PCT, i když je převážná většina pod požadovanou hranicí pro sepsi (0,46 ng/ml). Z obrázku z části C je vidět, že při náběrech po více než třech dnech dochází k velkému kolísání hodnot PCT, i když jsou absolutní hodnoty stavů převážně pod požadovanou hranicí pro sepsi.

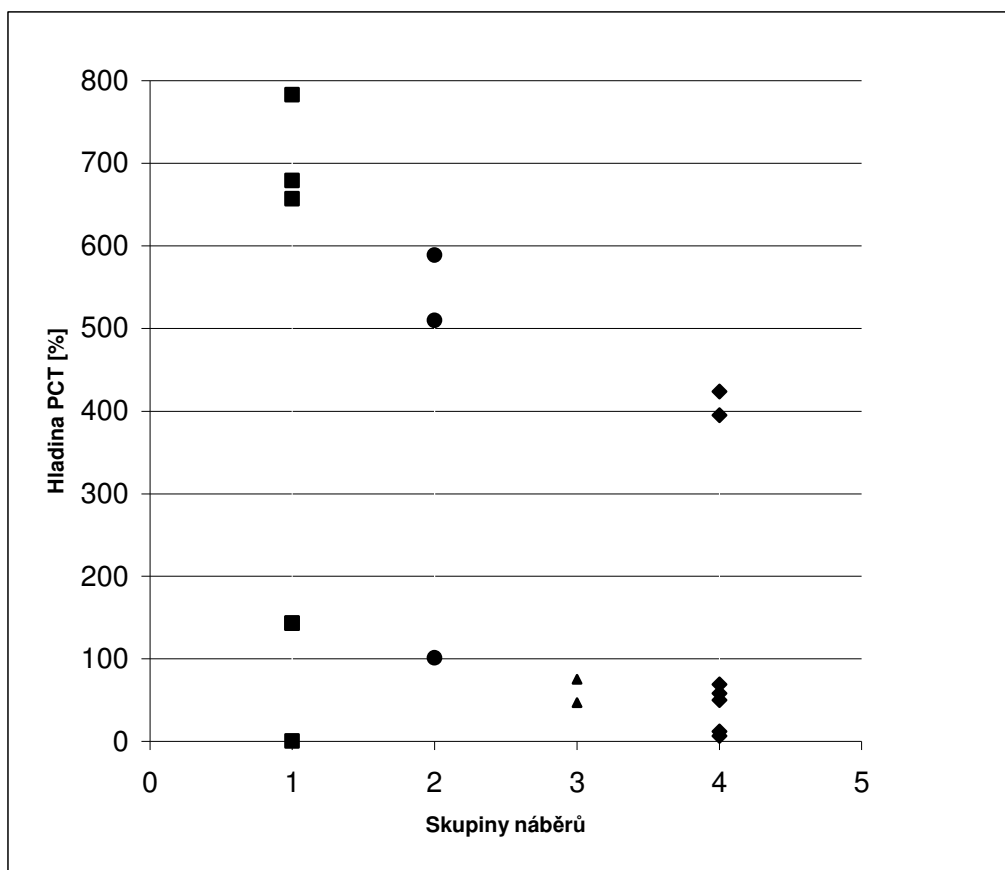
#### 4.3.6. Laboratorní markery sepse při letálním průběhu

U 19 pacientů s letálním průběhem byla vyhodnocena změna hladiny prokalcitoninu mezi dvěma posledními náběry před úmrtím.

Na obrázku 7 jsou vidět jednotlivé procentuální koncentrace prokalcitoninu v závislosti na tom, zda byl odebrán v den smrti, jeden, dva nebo více než tři dny před smrtí (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulce 17). Tři dny před smrtí nebyl získán žádný vzorek. Do obrázku nebyly vyneseny

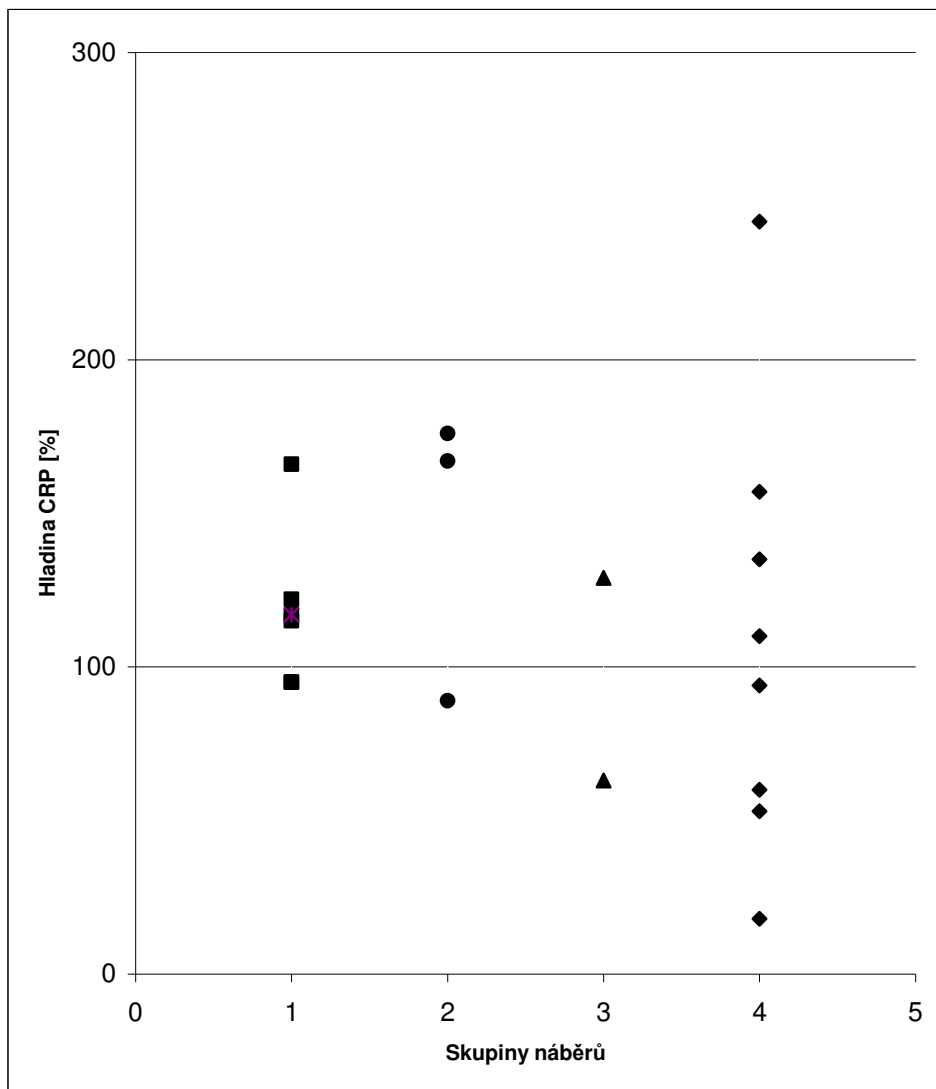


kvůli lepší přehlednosti obrázku 2 události, jedna událost kdy koncentrace prokalcitoninu vystoupila na 2270 % původní hladiny; v tomto případě byl prokalcitonin odebíráán v den smrti. Dále do obrázku nebyla vynesena hodnota, kdy se prokalcitonin zvýšil po více než třech dnech na 1133 %. Z obrázku je vidět, že hladiny prokalcitoninu v den smrti nebo jeden den před ní dobře odrážejí závažnost klinického stavu. Náběry v den smrti mají median 679, směrodatná odchylka je 717,12 a průměr je 906,4. Quartily jsou 657 a 783. Do výpočtů nebyla zahrnuta hodnota, kdy se hladina prokalcitoninu snižuje na 0,5 %, jde o již zmíněnou leukopenii. Náběry nejpozději 48 hodin před smrtí mají median 623, směrodatnou odchylku 631,4 a průměr 716,5. Quartily jsou 418,25 a 705. Do výpočtů nebyla zahrnuta hodnota 0,5 %, jde o již zmíněnou leukopenii.



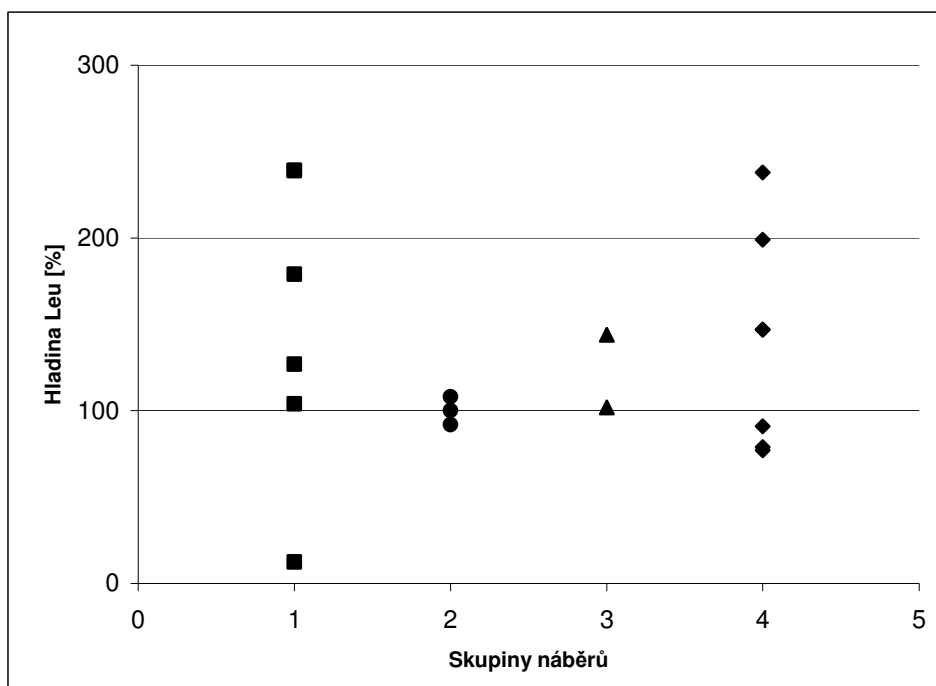
Obr. 7: Koncentrace prokalcitoninu v % v závislosti na jednotlivých skupinách náběrů (1 = náběry v den úmrtí, 2 = náběry jeden den před úmrtím, 3 = náběry dva dny před úmrtím, 4 = náběry více než tři dny před úmrtím).

Kromě hodnot prokalcitoninu byly sledovány též změny v koncentraci C-reaktivního proteinu (CRP) a změny v koncentraci leukocytů (Leu). Na obrázku 8 je vidět procentuální hladina CRP v závislosti na skupině událostí (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulce 17). Do obrázku kvůli lepší přehlednosti nebyla vynesena událost, kdy se CRP zvýšil na 882%. Tento náběr byl proveden v den smrti. Odpovídá již zmíněné leukopenii. Jak je vidět na obrázku, CRP se v případě náběrů v den smrti a jeden den před smrtí zvyšuje, ale nedosahuje takového zvýšení jako v případě prokalcitoninu.



Obr. 8: Hladina CRP v % v závislosti na skupině událostí (1 =náběry v den smrti, 2 = náběry jeden den před smrtí, 3 = náběry dva dny před smrtí, 4 = náběry více než tři dny před smrtí).

Na obrázku 9 jsou vidět hladiny Leu v % v závislosti na skupinách náběrů Leu (původní data, z nichž byl obrázek vytvořen, jsou v příloze 2 v tabulce 17). Do obrázku kvůli lepší přehlednosti nebyla vynesena událost, kdy Leu



Obr. 9: Koncentrace Leu v % v závislosti na skupině náběrů Leu (1 = Leu byly odebrány v den úmrtí, 2 = Leu byly nabírány jeden den před smrtí, 3 = Leu byly odebrány dva dny před smrtí, 4 = Leu byly odebrány více než tři dny před smrtí).

vystoupily na 1564 %, tento náběr byl proveden v den smrti. Hodnota 12,5 % odebraná v den smrti znamená leukopenii zmíněnou již u odebrání prokalcitoninu. Z obrázku je vidět, že Leu se ve většině náběrů zvyšují, ale nedosahují takového zvýšení jako prokalcitonin.

## 4.4. Diskuze

Jak je zmíněno již výše, pro diagnózu SIRS a sepse bylo nutno splnit dvě ze čtyř klinických a hematologických kritérií: alterovaná tělesná teplota, pulz, dech a celkový počet leukocytů.

Bylo bráno v úvahu, že vyplavování pyrogenů se děje nárazově a to ovlivňuje teplotu pacienta. Mimo teplot v této špičce může být tělesná teplota nižší. Proto byla použita teplota nejvyšší dosažená během jednoho dne, pokud se výslovně nevymykala ostatním teplotám. Vysoké teploty byly někdy snižovány arteficiální hypotermií, proto i v těchto případech byla námi stanovená podmínka teploty brána za splněnou. Nízké tělesné teploty byly zaznamenávány pouze ojediněle, spíše v terminálních stádiích nezvládnutelných stavů končících exitem (crux mortis).

Co se týká srdeční frekvence, vždy byla počítána průměrná hodnota zaokrouhlená na 5/min. Chvilkové zvýšení hodnoty naměřené během dne mohly být způsobeny například manipulací s pacientem. U řady pacientů byl medikován betablokátor, který snižuje srdeční frekvenci, proto byly tyto případy rovněž brány za splněné kritérium.

Jako splněné kritérium pro dechovou frekvenci byl pokládán zaokrouhlený průměr denních hodnot ze stejných důvodů jako u pulzu. Pacienti na řízené ventilaci byli zařazeni do splněného kritéria patologie.

Nízké hodnoty leukocytů se objevovaly sporadicky většinou v iniciálních stádiích, kdy cirkulující leukocyty rychle adherují na endotel. Následná mobilizace poolu leukocytů vedla k rychlému zvýšení na mnohonásobné hodnoty vždy nad 4 G/ $\mu$ l. Tento marker jevil nejrychlejší kolísání, byl jako jediný septický marker stanovován i častěji, vícekrát během jednoho dne. V některých případech vysoké hodnoty přetrvávaly i v období zřejmého zlepšování klinického stavu, v jiných docházelo k vyčerpání kapacity imunitní odpovědi a zdánlivé normalizaci hodnot. Hodnocení tohoto markeru při odhadu prognózy proto vyžadovalo důkladnou rozvahu.

U pacientů s MODS, klesá-li tkáňová perfúze, automaticky se zvyšuje průtok dávkovaného léku noradrenalinu tak, aby byla zajištěna nutná periferní cévní rezistence. Zabraňuje se tak hypovolemickému šoku a zároveň se takto dá tento hrozící stav monitorovat. Hodnoty noradrenalinu se zaznamenávají do dokumentace,

pokud je jejich kolísání velké, děje se tak i několikrát za hodinu. Byly zaznamenány hodnoty od 0,5 do 2,0 ml/min při slabém snížení tkáňové perfúze až na desítky ml/min při těžkých stavech. V průběhu dnů bylo možno dobře sledovat zlepšování hodnot jako zvládnutí hrozícího šoku.

Statistické zpracování hladin prokalcitoninu, CRP a Leu dobře vypovídá o vhodnosti použití stanovení prokalcitoninu, CRP a Leu při určování závažnosti stavu pacienta. Prokalcitonin, narozdíl od CRP a Leu, vykazuje jednoznačně největší rozdíly mezi hodnotami v neseptickém stavu, v septickém stavu a v septickém stavu s poruchou perfúze. Ale ani u prokalcitoninu nejsou hranice mezi jednotlivými stavy ostré. V neseptickém stavu se 95 % stavů nachází mezi hodnotami 0,1 a 0,49 ng/ml. Do tohoto statistického zpracování byly zařazeny i hodnoty prokalcitoninu, kdy se jinak septický pacient na krátkou dobu (většinou na dva dny) nenacházel v sepsi (nesplňoval podmínky pro sepsi). Dala bych přednost hranici pro sepsi 0,46 ng/ml, do tohoto výpočtu nebyly zahrnuty výše zmiňované hodnoty prokalcitoninu, kdy se jinak septický pacient nenacházel v sepsi. V septickém stavu mezi hodnotami 0,25 a 1,57 ng/ml a v septickém stavu s poruchou perfúze mezi hodnotami 0,82 a 20,70 ng/ml. 95 % hodnot CRP se nachází v neseptickém stavu mezi hodnotami 32,83 a 134,29 mg/l, v septickém stavu mezi hodnotami 58 a 157 mg/l a v septickém stavu s poruchou perfúze mezi hodnotami 78 a 221 mg/l. 95 % hodnot Leu se nachází v neseptickém stavu mezi hladinami 7,85 a 12,65 G/l, v septickém stavu mezi hodnotami 10,85 a 19,43 G/l a v septickém stavu s poruchou perfúze mezi hodnotami 13,03 a 22,43 G/l. Z těchto údajů je vidět, že rozpětí hodnot u jednotlivých stavů se značně prolínají a tudíž k rozlišování mezi těmito stavy pouze odebrání CRP nebo Leu nestačí. Hladiny prokalcitoninu pod 0,25 ng/ml svědčí pro neseptický stav. Hladiny v rozmezí mezi 0,25 a 0,46 ng/ml se jeví jako hraniční, hladiny nad 0,46 ng/ml odpovídají septickému stavu. Těžké stavy dosahují desítek až stovek ng/ml. Narozdíl od výsledků publikovaných Carrolem et al. <sup>[10]</sup> a Schneiderem a Lamem <sup>[23]</sup>, které uznávají hranici pro septický stav 0,5 ng/ml, mé výsledky jsou v souladu s výsledky publikovanými Shehabim et al. <sup>[27]</sup>. Pacienti s hladinou prokalcitoninu mezi 0,25 a 0,5 µg/L mohou být stále v sepsi, tudíž hranice cut-off pro sepsi 0,5 µg/l je nevhodná. Na základě mého pozorování se přikláním k přísnějšímu posuzování hladin prokalcitoninu. Z výsledků také vyplývá, že pokud má pacient hladinu prokalcitoninu pod 0,25 ng/ml (jedná se s největší pravděpodobností o neseptický stav), není u něj nutná léčba antibiotiky. Toto tvrzení

je v souladu s údaji publikovanými Shehabim et al. [27], Christ-Crainem a Müllerem [30] a Schwetzem et al. [34].

Během zhoršování septického stavu, procentuální hladiny prokalcitoninu odebírané po jednom dni, po třech dnech a po více než třech dnech jeví veliké kolísání hodnot a tudíž nemají ke klinickému stavu žádný vztah. U náběrů po jednom dni se nepodařilo vysvětlit 4 náběry z 8 nevyhovujících z celkového počtu 16 událostí (nevyhovující událost znamená, že náběry při zhoršení klinického stavu nevykazují procentuální zvýšení, jejich procentuální koncentrace se buď nezměnila, nebo se dokonce snížila). U náběrů po třech dnech se také nepodařilo vysvětlit 4 náběry z nevyhovujících 8 z celkového počtu 13 událostí. Zmíněné vysvětlené nevyhovující náběry spadají do období těsně před zlepšením klinického stavu nebo v některých případech třídních náběrů může docházet k tomu, že se pacient během těchto tří dnů stihne ještě více zhoršit a pak se trochu zlepšit, ale pořád tento stav je horší než ten před třemi dny. Náběry po dvou dnech dobře odrážejí zhoršení septického stavu pacienta. Pouze 2 události z 15 se nepodařilo vysvětlit. Těmto náběrům prokalcitoninu odpovídají procentuální hladiny 100 % a 32,8 % a absolutní hladiny 88,19 ng/ml a 3,81 ng/ml. Hodnota 88,19 ng/ml se sice oproti hodnotě nabírané před dvěma dny nezměnila, ale je natolik vysoká, že o závažnosti stavu se tady ani nemusí diskutovat. 4 události (s procentuálními koncentracemi 17,7, 71, 100 a 97 %, kterým odpovídají absolutní hladiny 15,81, 12,55, 0 a 1,47 ng/ml), kdy se hladina prokalcitoninu nezhoršovala (zlepšovala se, nebo zůstávala stejná), spadají do období těsně před zlepšením (jeden až dva dny po nabrání došlo ke zlepšení stavu pacienta). Jedna událost s procentuální koncentrací 0,5 % a absolutní koncentrací 0 ng/ml odpovídá stavu, kdy pacient upadl do leukopenie (hladina Leu byla 2 G/l) a po té následoval exitus.

Během trvání septického stavu náběry po jednom a po dvou dnech dobře korelují s klinickým stavem pacienta a dobře značí trvání septického stavu. U náběrů po jednom dni se podařilo vysvětlit 6 událostí z nevyhovujících 11 z celkového počtu 15 náběrů. Tyto náběry (o procentuální koncentraci 80, 79, 45, 127 % a o absolutní koncentraci 0,47, 3,01, 4,74, 0,76 ng/ml) spadají do období, kdy se pacient nejpozději do dvou dnů zlepšil nebo zhoršil. Příklad s procentuální koncentrací 679 % a absolutní hodnotou 4,62 ng/ml odpovídá stavu, kdy se pacient klinicky nemění, ale následuje exitus. Událost s procentuální koncentrací 132 % a absolutní hladinou 3,96 ng/ml odpovídá stavu, po kterém do dvou dnů následuje zhoršení klinického stavu a exitus.

Nepodařilo se vysvětlit 5 událostí o procentuálních koncentracích 62, 75, 27, 78 a 441 %, jimž odpovídají absolutní hladiny 1,86, 11,36, 0,13, 1,31 a 0,75 ng/ml. U náběrů po dvou dnech se nepodařilo vysvětlit 3 náběry z nevyhovujících 6 z celkového počtu 11. Událost s procentuální koncentrací 24 % a absolutní koncentrací 39,32 ng/ml odpovídá stavu, kdy jeden den před náběrem došlo k leukopenii a pak se stav znovu vrátil na původní klinický stav. Ostatní vysvětlené události s procentuální koncentrací 26 % a 79 % a s absolutními hladinami 10,23 ng/ml a 16,41 ng/ml spadají do období, kdy během následujícího dne došlo ke zlepšení klinického stavu pacienta. Zbývajícím 3 nevysvětleným událostem odpovídají procentuální koncentrace 150, 137 a 115 % a absolutní hladiny 0,69, 1,64 a 1,82 ng/ml. Náběry po třech dnech a po více než třech dnech jeví veliké kolísání hodnot a tudíž nemají ke klinickému stavu žádný vztah.

Během zlepšování septického stavu náběry po jednom dni a po více než třech dnech velice kolísají a tudíž nevykazují zlepšení septického stavu. Náběry po dvou dnech dobře vykazují zlepšení stavu pacienta. Nevyhovující je pouze 1 událost z celkového počtu 17 případů, kdy procentuální hladina je 150 % a absolutní hladina je 0,18 ng/ml. Náběry po třech dnech se zdají být také velice výhodné, ale tuto skupinu tvoří málo událostí. Pouze 1 případ je nevyhovující z celkových 5 událostí, jemuž odpovídá procentuální koncentrace 128 % a absolutní hladina 0,41 ng/ml. Za jeden den po tomto náběru PCT následovalo zhoršení klinického stavu pacienta.

Z dat, které jsem měla k dispozici, jsou nejvýhodnější náběry po dvou dnech. Moje výsledky jsou v rozporu s výsledky Schneidera H. G. a Lama Q. T., kteří tvrdí, že PCT je vhodný pro denní odbírání <sup>[23]</sup>. Stanovení ve vzorcích odebraných s dvojdenním odstupem velice dobře koreluje s klinickým stavem pacienta. Z ekonomického hlediska jsou také nejvýhodnější. Náběry po jednom dni se jeví jako dobré, ale ne tak dobré jako po dvou dnech pouze v případě trvání septického stavu. Co se týká zhoršování a zlepšování klinického stavu, se odbírání prokalcitoninu po jednom dni neosvědčilo. Je to velice krátká doba na to, aby se klinický stav pacienta stihl změnit, například aby pacient zareagoval na určitou léčbu. Navíc jsou časté odběry zbytečnou zátěží z ekonomického hlediska - cena stanovení prokalcitoninu je 327 Kč na jedné soupravě bez kalibrací a kontrol, s kalibracemi a s kontrolami je cena přibližně 400 Kč, i s režijními náklady činí stanovení prokalcitoninu přibližně 700 Kč, což odpovídá bodovému ohodnocení

707 bodů <sup>[41]</sup>. Náběry po třech dnech se jeví jako dobré pouze tehdy, jde-li o zlepšování klinického stavu. Tři dny už je velice dlouhá doba, za kterou se může stav pacienta výrazně změnit, tudíž 2 náběry (první a druhý po třech dnech) nemusí vykazovat jednu vlnu změny stavu pacienta, ale vlastně změny dvě (zhoršení a následovně zlepšení). Takže potom v tomto případě je hladina prokalcitoninu třeba horší než jeho původní hladina, ale pořád je lepší, než pokud by se prokalcitonin změnil na vrcholu zhoršení klinického stavu, ovšem vysoká hodnota prokalcitoninu by v důsledku dlouhého intervalu mezi odběry nebyla zachycena. I v případě zlepšení stavu pacienta je náběr o jeden den dříve (tudíž po dvou dnech) ekonomicky výhodnější - šetří se tím jeden den léčby pacienta, která je velmi nákladná. Při náběrech po dvou dnech změna hladiny prokalcitoninu o 15 % značí trvání stavu (quartily jsou 89,5 a 114,5). Nejčastější procentuální hladina při trvání septického stavu byla 105 %. Snížení hladiny o 15 % však může značit i zhoršení stavu pacienta (quartily jsou 84 a 467), ale nikdy se nejednalo o významné zhoršení a až na 2 případy maximálně do dvou dnů nastalo zlepšení stavu pacienta. Nejčastější změna hladiny prokalcitoninu při zhoršování septického stavu byla zvýšení jeho hladiny o 43 %. Snížení hladiny o 42 % (quartily jsou 37,3 a 58,1) velice dobře značí zlepšení septického stavu. Nejčastější změna hladiny prokalcitoninu při zlepšování septického stavu byla snížení hladiny na 51 %. Snížení jeho hladiny o 42 % jednoznačně značí prognosticky příznivý znak, změna o méně než 15 % je prognosticky nejistá, zvýšení nad 43 % je prognosticky nepříznivé.

V neseptických stavech bylo málo opakovaných náběrů prokalcitoninu. Je to dáno tím, že lékaři poprvé odeberou prokalcitonin a když zjistí, že je nízký, někdy ho odeberou po pár dnech znovu a když je opět nízký, již ho dále neodebírají. Opakování náběrů se jeví jako dobré po jednom až dvou dnech, opět se v tomto případě přikláníme k odebírání po dvou dnech, ale je patrné, že sledování dynamiky v neseptických stavech je nutno hodnotit spíše v absolutních hodnotách ng/ml, než v procentuálním posunu hodnot. Opakované náběry značně kolísají, ale většina náběrů spadá pod požadovanou hranici pro sepsi (95 % událostí spadá do rozmezí hodnot 0,1 a 0,46 ng/ml).

Pacientů s exitem bylo velice málo a po rozdělení událostí do jednotlivých skupin není zcela možné vyhodnotit účinnost stanovení prokalcitoninu a jeho využití k prognóze smrti. Prokalcitonin by mohl být dobrým predikátorem úmrtí, ale pouze je-li odebírán v den smrti nebo jeden den před ní. V den úmrtí dochází k vzestupu



jeho hladiny (až na tisícinásobek), výjimku tvoří pouze 1 událost, kdy hladina prokalcitoninu posledního náběru před smrtí dosahuje 0,5 % předešlé koncentrace. V tomto případě však i klesají leukocyty na hodnotu 2 G/l a dochází k leukopenii. CRP i Leu se sice u pacientů s exitem také zvyšují, ale zdaleka nedosahují takového zvýšení jako prokalcitonin. Zvýšení prokalcitoninu nad 400 % je prognosticky mimořádně nepříznivé, hrozí zde exitus do 48 hodin, při zvýšení nad 679 % hrozí exitus do 24 hodin.

## 4.5. Závěr

Hladiny prokalcitoninu pod 0,25 ng/ml svědčí pro neseptický stav. Hladiny v rozmezí mezi 0,25 a 0,46 ng/ml se jeví jako hraniční, hladiny nad 0,46 ng/ml odpovídají septickému stavu. Těžké stavy dosahují i desítek až stovek ng/ml. Pokud má pacient hladinu prokalcitoninu pod 0,25 ng/ml (jedná se s největší pravděpodobností o neseptický stav), není u něj vhodná léčba antibiotiky.

Při dynamickém hodnocení byla posuzována kinetika sérových hladin v čase. Rozumné je doporučení stanovovat prokalcitonin jednou za dva dny. Při náběrech po dvou dnech změna jeho hladiny o 15 % značí trvání stavu. Snížení hladiny o 15 % však může značit i zhoršení stavu pacienta (quartily jsou 84 a 467), ale nikdy se nejednalo o významné zhoršení a ve většině případů maximálně do dvou dnů nastalo zlepšení stavu pacienta. Nejčastější změna hladiny při zhoršování septického stavu byla zvýšení hladiny prokalcitoninu o 43 %. Snížení hladiny o 42 % (quartily jsou 37,3 a 58,1) velice dobře značí zlepšení septického stavu. Nejčastější změna hladiny prokalcitoninu při zlepšování septického stavu byla snížení hladiny na 51 %. Snížení hladiny o 42 % jednoznačně značí prognosticky příznivý znak, změna o méně než 15 % je prognosticky nejistá, zvýšení nad 43 % je prognosticky nepříznivé.

V neseptických stavech se opakovaní náběrů prokalcitoninu jeví jako dobré po jednom až dvou dnech, opět se v tomto případě přikláním k odebrání po dvou dnech, ale je patrné, že sledování kolísání neseptických hodnot je nutno hodnotit spíše v absolutních hodnotách v ng/ml (vzestup nad 0,46 ng/ml, pokles pod 0,25 ng/ml), než v procentuálním posunu hodnot.

Prokalcitonin by mohl dobře predikovat úmrtí na jeden až dva dny dopředu. V den úmrtí dochází k vzestupu prokalcitoninu (až na tisícinásobek). CRP i Leu se sice také zvyšují, ale zdaleka nedosahují takového zvýšení jako prokalcitonin. Zvýšení prokalcitoninu nad 400 % je prognosticky mimořádně nepříznivé, hrozí zde exitus do 48 hodin, při zvýšení nad 679 % hrozí exitus do 24 hodin.

# 5. Použitá literatura

1. Sepsis.

<http://cs.wikipedia.org/wiki/Sepsis> , staženo 8.12.2009.

2. Vokurka M., Hugo J.: Praktický slovník medicíny.

Maxdorf, **490** (2000).

3. Adib-Conquy M., Cavaillon. J. M.: Stress Molecules in Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome.

*FEBS Lett.*, **581**, 3723 - 3733 (2007).

4. Herzum I., Renz H.: Inflammatory Markers in SIRS, Sepsis, and Septic Shock.

*Curr. Med. Chem.*, **15**, 581 - 587 (2008).

5. Whicher J., Bienvenu J., Monneret G.: Procalcitonin as an Acute Phase Marker.

*Ann. Clin. Biochem.*, **38**, 483 - 493 (2001).

6. Robertson C. M., Coopersmith C. M.: The Systemic Inflammatory Response Syndrome.

*Microbes Infect.*, **8**, 1382 - 1389 (2006).

7. Tang B. M. P., Eslick G. D., Craig J. C., McLean A. S.: Accuracy of Procalcitonin for Sepsis Diagnosis in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-analysis.

*Lancet Infect. Dis.*, **7**, 210 - 217 (2007).

8. Carrigan S. D., Scott G., Tabrizian M.: Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis.

*Clin. Chem.*, **50** (8), 1301 - 1314 (2004).

9. Pfäfflin A., Schleicher E.: Inflammation Markers in Point-of-Care Testing (POCT).

*Anal. Bioanal. Chem.*, **393**, 1473 - 1480 (2009).

10. Carrol E. D., Thomson A. P. J., Hart C. A.: Procalcitonin as a Marker of Sepsis.

*Int. J. Antimicrob. Ag.*, **20**, 1 - 9 (2002).

11. Sepsis.

file:///D:/Leni%20E8ka/DIPLOMOV%C1%20PR%C1CE/Sepsis%201.htm. , staženo 21.9.2009.

12. Učební text.

<http://old.lf3.cuni.cz/ustavy/mikrobiologie/horsta/pdf/sepklin.pdf> , staženo 2.10.2009.

13. Bálková Olga: Diagnostika septických stavů.

Roche s.r.o., Diagnostics Division, **18** (2009).

14. O'Brien J. M., Ali N. A., Abraham E.: Year in Review in Critical Care: Sepsis and Multi-Organ Failure.

*Crit. Care*, **9**, 409 - 413 (2005).

15. Mitaka C.: Clinical Laboratory Differentiation of Infectious versus Non-infectious Systemic Inflammatory Response Syndrome.

*Clin. Chim. Acta*, **351**, 17 - 29 (2005).

16. Von Landenberg P., Shoenfeld Y.: New Approaches in the Diagnosis of Sepsis.

*IMAJ*, **3**, 439 - 442 (2001).

17. Chan Y. L., Tseng C. P., Tsay P. K., Chang S. S., Chiu T. F., Chen J. C.: Procalcitonin as a Marker of Bacterial Infection in the Emergency Department: an Observational Study.

*Crit. Care*, **8** (1), 12 - 20 (2004).

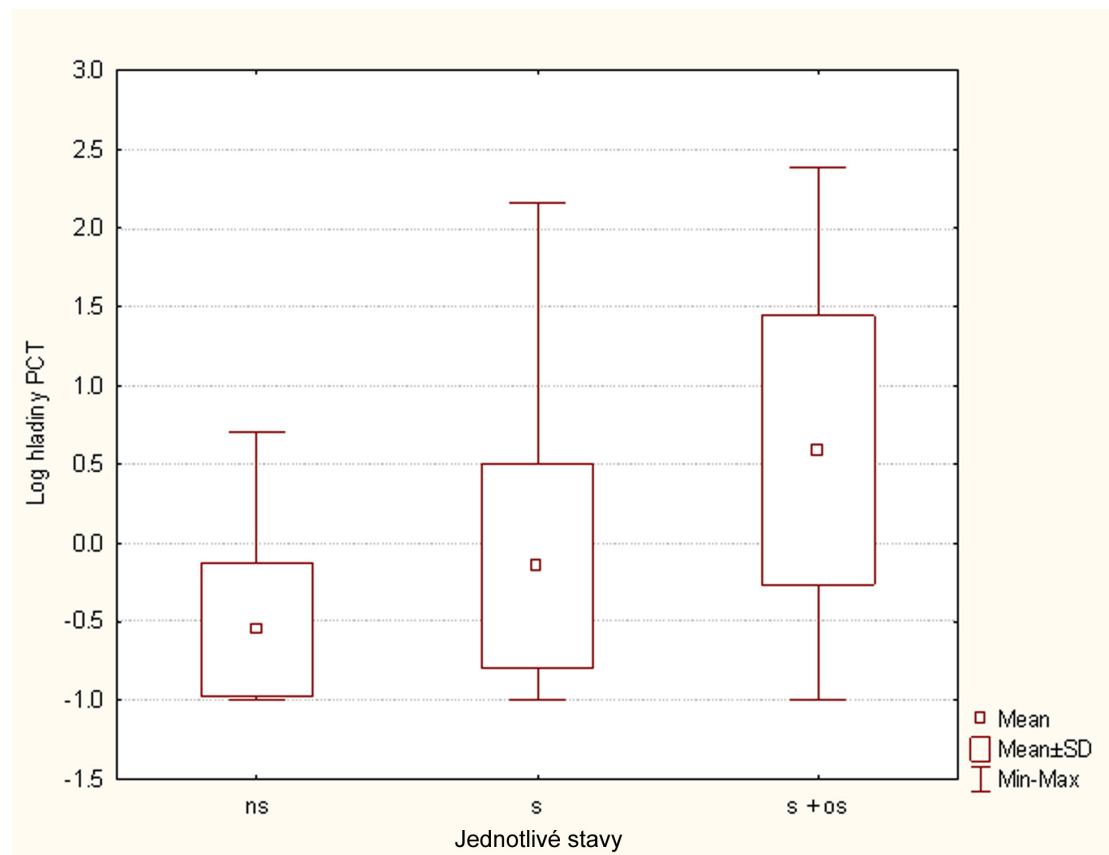
18. Vojáčková Š.: Procalcitonin (PCT).  
*Biomedica ČS, s.r.o.*, **29** (2007).
19. Meisner M.: Pathobiochemistry and Clinical Use of Procalcitonin.  
*Clin. Chim. Acta*, **323**, 17 - 29 (2002).
20. Reinhart K., Karzai W., Meisner M.: Procalcitonin as a Marker of the Systemic Inflammatory Response to Infection.  
*Intens. Care Med.*, **26**, 1193 - 1200 (2000).
21. Morgenthaler N. G., Struck J., Chancerelle Y., Weglöhner W., Agay D., Bohuon C., Suarez-Domenech V., Bergmann A., Müller B.: Production of Procalcitonin (PCT) in Non-Thyroidal Tissue after LPS Injection.  
*Horm. Metab. Res.*, **35**, 290 - 295 (2003).
22. Weglöhner W., Struck J., Fischer-Schulz C., Morgenthaler N. G., Otto A., Bohuon C., Bergmann A.: Isolation and Characterization of Serum Procalcitonin from Patients with Sepsis.  
*Peptides*, **22** (12), 2099 - 2103 (2001).
23. Schneider H. G., Lam Q. T.: Procalcitonin for the Clinical Laboratory: review.  
*Pathology*, **39** (4), 383 - 390 (2007).
24. Becker K. L., Nylén E. S., White J. C., Müller B., Snider R. H.: Pocalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to its Precursors.  
*J. Clin. Endocr. Metab.*, **89** (4), 1512 - 1525 (2004).
25. Karzai W., Oberhoffer M., Meier-Hellmann A., Reinhart K.: Procalcitonin - A New Indicator of the Systemic Response to Severe Infections.  
*Infection*, **25** (6), 329 - 334 (1997).

26. Müller B., Becker K. L.: Procalcitonin: How a Hormone Became a Marker and Mediator of Sepsis.  
*Swiss Med. Wkly.*, **131**, 595 - 602 (2001).
27. Shehabi Y., Seppelt I.: Pro/con Debate: Is Procalcitonin Useful for Guiding Antibiotic Decision Making in Critically Ill Patients?.  
*Crit. Care*, **12**, 211 - 216 (2008).
28. van Rossum A. M. C., Wulkan R. W., Oudesluys-Murphy A. M.: Procalcitonin as an Early Marker of Infection in Neonates and Children.  
*Lancet Infect. Dis.*, **4**, 620 - 630 (2004).
29. Castelli G. P., Pognani C., Meisner M., Stuardi A., Bellomi D., Sgarbi L.: Procalcitonin and C-Reactive Protein during Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Organ Dysfunction.  
*Crit. Care*, **8**, 234 - 242 (2004).
30. Christ-Crain M., Müller B.: Procalcitonin in Bacterial Infections - Hype, Hope, More or Less?.  
*Swiss Med Wkly*, **135**, 451 - 460 (2005).
31. Carrol E.: Procalcitonin as a Marker of Sepsis.  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092485790200047X>. , staženo 2.10.2009.
32. Gerard Y., Hober D., Assicot M., Alfandari S., Ajana F., Bourez J. M., Chidiac C., Mouton Y., Bohuon C., Wattré P.: Procalcitonin as a Marker of Bacterial Sepsis in Patients Infected with HIV - 1.  
*J. Infection*, **35** (1), 41 - 46 (1997).
33. Balci C., Sungurtekin H., Gürses E., Sungurtekin U., Kaptanoğlu B.: Usefulness of Procalcitonin for Diagnosis of Sepsis in the Intensive Care Unit.  
*Crit. Care*, **7**, 85 - 90 (2003).

34. Schwetz P., Crist-Crain M., Müller B.: Procalcitonin and Other Biomarkers to Improve Assessment and Antibiotic Stewardship in Infection - Hope for Hype?. *Swiss Med. Wkly.*, **139** (23-24), 318 - 326 (2009).
35. Maruna P., Nedělníková K., Gürlich R.: Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiol. Res.*, **49** (1), 57 - 61 (2000).
36. Enguix A., Rey C., Concha A., Medina A., Coto D., Diéguez M. A.: Comparison of Procalcitonin with C-Reactive Protein and Serum Amyloid for the Early Diagnosis of Bacterial Sepsis in Critically Ill Neonates and Children. *Intens. Care Med.*, **27**, 211 - 215 (2001).
37. Maruna P.: Procalcitonin. *Triton*, **15** (2003).
38. Póvoa P.: C-Reactive Protein: a Valuable Marker of Sepsis. *Intens. Care Med.*, **28**, 235 - 243 (2002).
39. Brunkhorst F. M., Wegscheider K., Forycki Z. F., Brunkhorst R.: Procalcitonin for Early Diagnosis and Differentiation of SIRS, Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock. *Intens. Care Med.*, **26**, 148 - 152 (2000).
40. Numerické simulace.  
<http://wood.mendelu.cz/cz/sections/FEM/?q=node/82> , staženo 7.1.2010.
41. Vyhláška č. 331/2007 sbírky.  
<http://aplikace.mvcr.cz/archiv2008/sbirka/2007/sb105-07.pdf> , stazeno 17.3.2010.

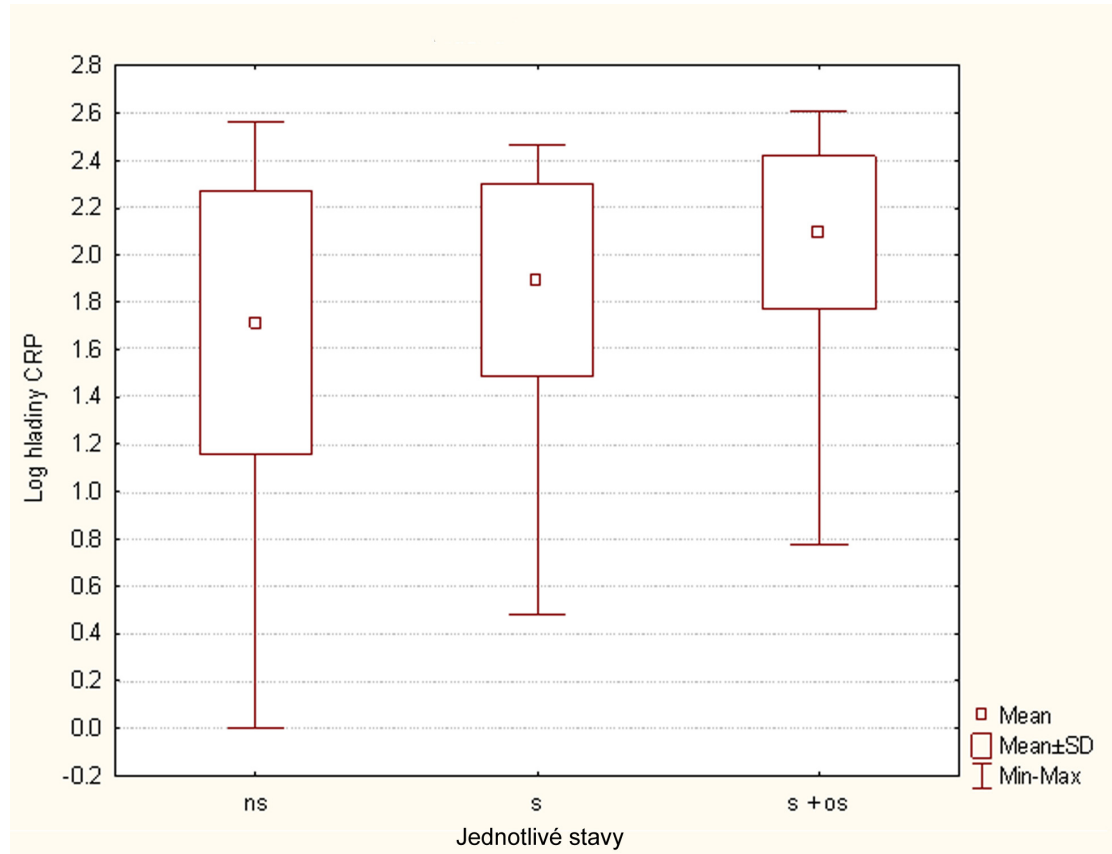
## 6. Příloha 1 - obrázky

**Obr. 1: Jednotlivá rozmezí hladin prokalcitoninu v ng/ml (zlogaritmované sérové koncentrace prokalcitoninu) v závislosti na závažnosti klinického stavu (ns - neseptický stav, s -septický stav, s + os - sepse s lézí perfúze).**

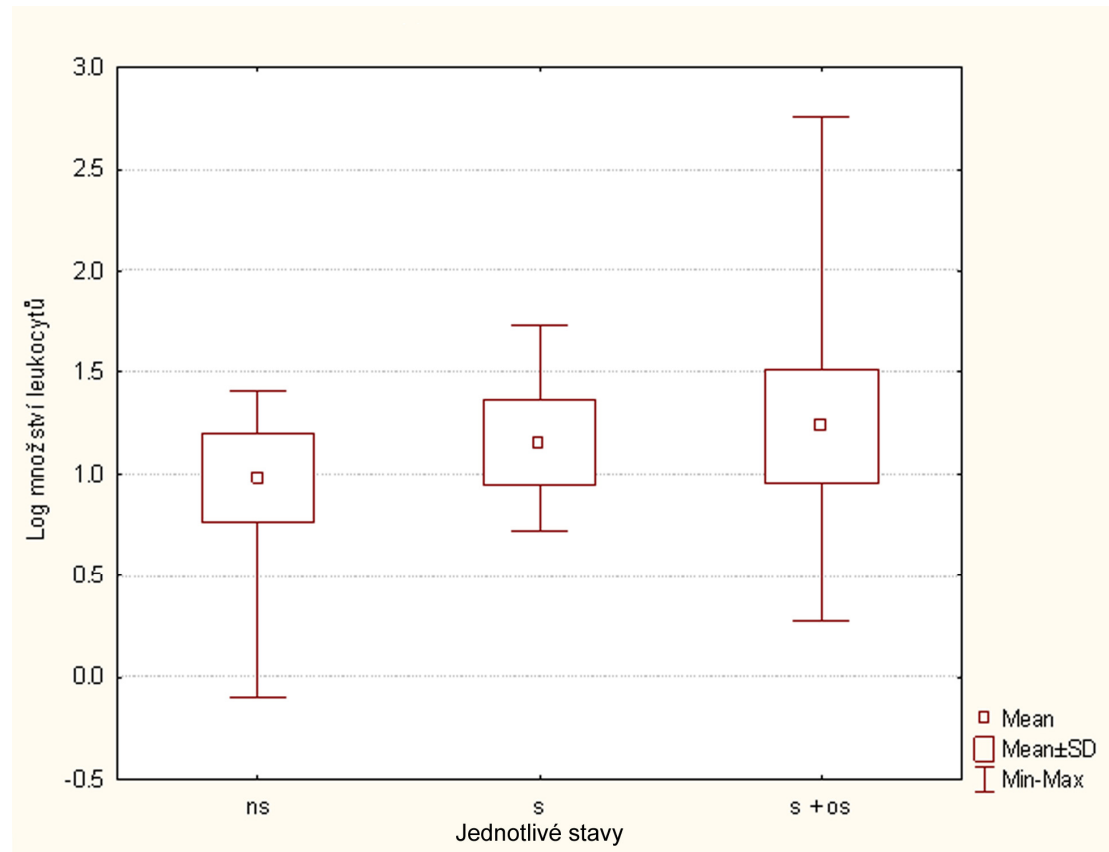




**Obr. 2: Jednotlivá rozmezí hladin CRP v mg/l (zlogaritmované sérové koncentrace CRP) v závislosti na závažnosti klinického stavu (ns - neseptický stav, s -septický stav, s + os - sepse s lézí perfúze).**

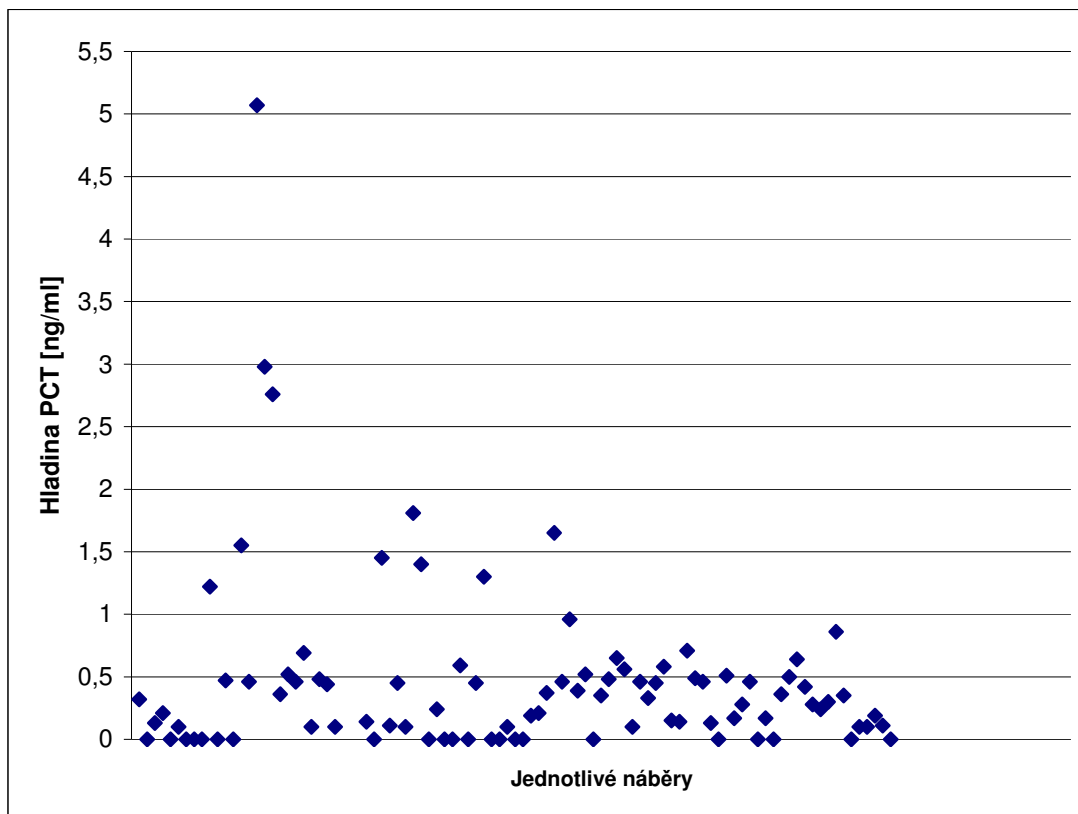


**Obr. 3: Jednotlivá rozmezí hladin Leu v G/I (zlogaritmované sérové koncentrace Leu) v závislosti na závažnosti klinického stavu (ns - neseptický stav, s -septický stav, s + os - sepse s lézí perfúze).**

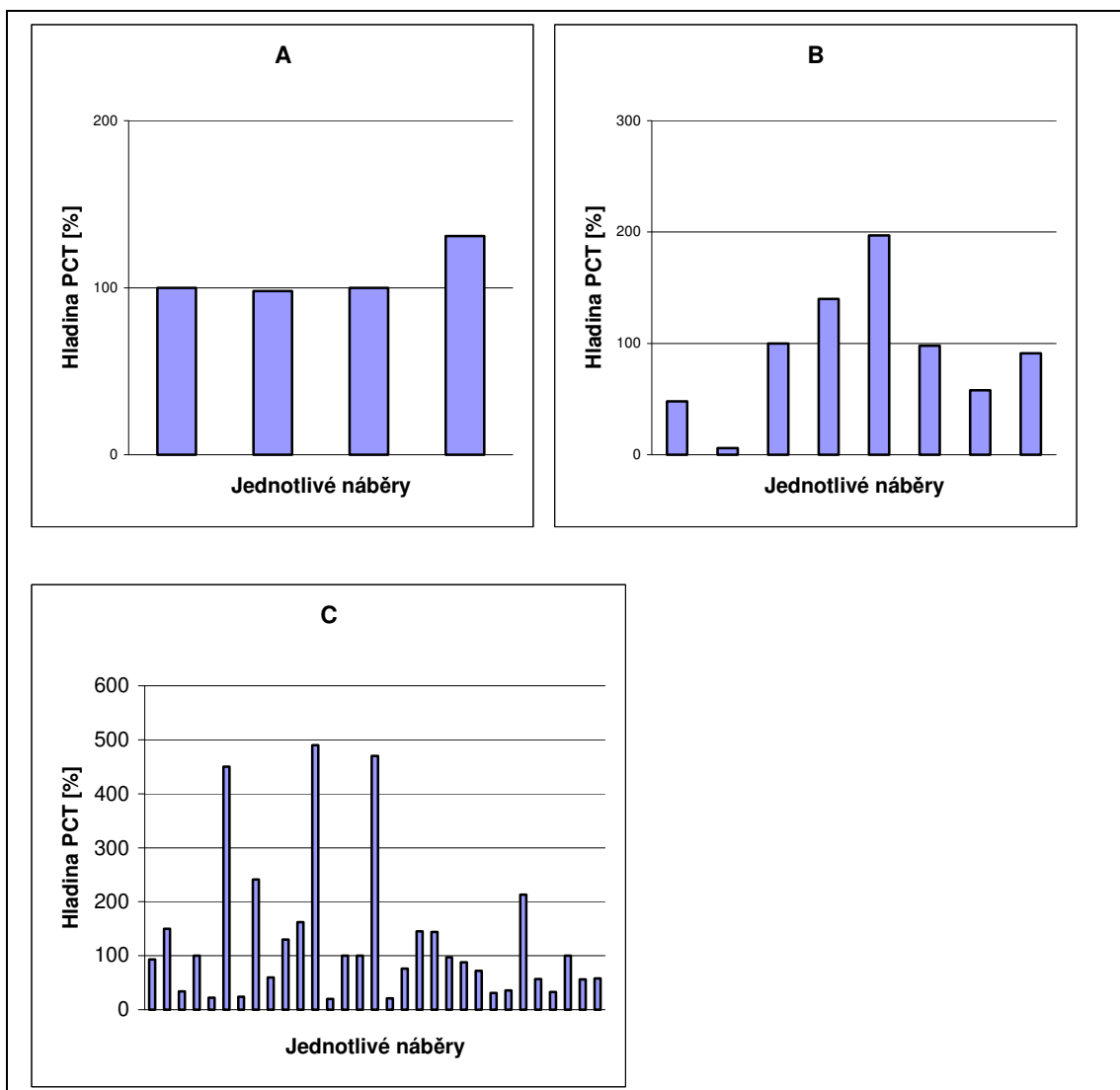


**Obr. 4: Neseptický stav: Jednotlivé hodnoty prokalcitoninu.**

Koncentrace 0 - 0,25 ng/ml = 45 náběrů, 0,25 - 0,5 ng/ml = 27 náběrů,  
0,5 - 0,75 ng/ml = 10 náběrů, 0,75 - 1,0 = 2 náběry, 1,0 - 2,0 = 7 náběrů,  
nad 2 ng/ml = 3 náběry.



**Obr. 5: Neseptický stav: kolísání hladin prokalcitoninu při náběrech po jednom (část A), třech (část B) nebo více než třech dnech (část C).**



## 7. Příloha 2 - tabulky

**Tab. 1: Hladiny Leu, CRP a prokalcitoninu při neseptickém stavu (náběry nejsou rozděleny do skupin podle intervalu mezi jejich odebíráním).**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]
7,8	208	0,32
12,8	10	0
7,1	39	0,13
9,8	59	0,21
9	36	0
	74	0,1
	144	0
7,5	126	0
8,9	63	0
11,5	219	1,22
8,6	33	0
8,6	3	0,47
4,3	1	0
6,2	50	1,55
16,8		0,46
11,1	48	5,07
5,4	184	2,98
6,1	214	2,76
8,5	42	0,36
8,4	81	0,52
13,3	135	0,46
10,3	280	0,69
10,4	138	0,1
17,9	119	0,48
10	363	0,44
8,1	6	0,1
11,8	121,6	0,14
11,8	1,61	0
15,7		1,45
	6,14	0,11
10		0,45
9,5		0,1
13,5		1,81
22,9		1,4
5,8	2,57	0
21,5	80,57	0,24
0,8	58,34	0
16,3	245,11	0
21,6	153,2	0,59
11,3	56,77	0
8,1	3,36	0,45
2,7		1,3
	16,78	0

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]
25,3	30,3	0
3,9		0,1
		0
9,6	76,35	0
16,7	134,08	0,19
5,4	100,49	0,21
7,6	95,52	0,37
8,8	249,26	1,65
17,5	34,87	0,46
24,4	105,93	0,96
13,5	300,03	0,39
12,4	58,71	0,52
10,2	46,5	0
9,3	14,48	0,35
4,4	32,73	0,48
12,8	250,36	0,65
8	126,99	0,56
	42,6	0,1
6,8	32,86	0,46
9,5	90,77	0,33
10,8	241,35	0,45
6,9	10,54	0,58
15,7	36,14	0,15
6,5	11,93	0,14
10,4	111,46	0,71
11,2	29,82	0,49
11,9	153,69	0,46
10,2	60,57	0,13
9,4	26,47	0
15,8	27,66	0,51
9,9	30,54	0,17
3,9	6,26	0,28
13,3	134,93	0,46
7,3	36,3	0
9,2	57,32	0,17
7,9	6,03	0
11,8	95,95	0,36
10	151,12	0,5
11,8	35,84	0,64
9,2	75,93	0,42
12,5	162,67	0,28
14,3	219,7	0,24
6,6	42,84	0,3

<b>Leu</b> <b>[G/l]</b>	<b>CRP</b> <b>[mg/l]</b>	<b>PCT</b> <b>[ng/ml]</b>
7,1	34,96	0,86
14	72,79	0,35
10,6	78,16	0
		0,1

<b>Leu</b> <b>[G/l]</b>	<b>CRP</b> <b>[mg/l]</b>	<b>PCT</b> <b>[ng/ml]</b>
		0,1
		0,19
		0,11
		0

**Tab. 2: Hladiny Leu, CRP a prokalcitoninu při septickém stavu (náběry nejsou rozděleny do skupin podle intervalu mezi jejich odebíráním).**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
15,5	160	0,43	53	153
14,1	15	0,1	77	23
20,4	6	0,3	200	300
29,2	16	0,1	92	8
19	131	0,49	188	288
10,2	185	2,03	76,5	276,5
6,2	50	1,55	64,7	35
13,2	17	0,59	61,9	38
14,3	10	0,47	20,3	80
16,8		0,46	2,1	98
16,7	3	0,23	50	50
5,2	226	1,67	75,8	24
7,3	220	0,5	70,1	30
15,2	105	0,1	80	20
19,6	78	0,67	59,6	40
19,5	29	7,8	87,7	12
13	55	0,75	93,4	6,6
15,1	58	0,15	80	20
11,1	48	5,07	74	26
22,1	65	0,33	93,5	6,5
5,4	184	2,98		
6,1	214	2,76	7	93
16,2	79	1,5		
17,7	84	1,57	5	105
14,2	15	0,54	66	34
17,7	167	0,47	81	19
9,1	103	0,2	57	43
10,7	57	0,48		
11,9	30	0,13	73	27
14,4	15	0,15	15	115
5,6	50	0,16	89	11
7,7		0,1	37,5	62,5
28,5	293	17,66		
8,7	163	0,29	61	161
8,1	54	4,79	82,7	17,3
9,9	260	1,12	36,4	63,6
19,8	197	3,21	21,9	78
24,5	116	10,09	62,7	37,3
25	56	3,81	67,2	32,8
19,4	108	0,64	55,9	44,1
10,9	134	0,15	76,6	23,4
	175	26,31	56	44
8,4	81	0,52		
13,3	135	0,46	31	131

<b>Leu [G/l]</b>	<b>CRP [mg/l]</b>	<b>PCT [ng/ml]</b>	<b>Změna hladiny PCT [%]</b>	<b>Hladina PCT [%]</b>
10,3	280	0,69	50	150
14,3	134	10,23	74	26
12,7	55	9,81	75	25
11	93	0,1		
10,4	138	0,1	97	3
32,7	237	10,57		
10,1	148	1,69		
12,9	157	1,31	22	78
14,1		1,12	15	85
14,8	157	1,6	43	143
15	147	1,5	6	94
15,3	123	1,67	11	111
15,7	89	0,49	71	29
19	74	0,6	22	122
22	75	0,76	27	127
54,1		39,31	45	55
22,4	226	1,25		
20,5	256	1,42	14	114
15,7	105	0,24	9	109
10,9	18	0,28		
12,9	75	0,32	14	114
7,5	58	0,41	28	128
14,6	190	1,12		
21,7	99	0,49	2	102
27,1	130	0,67	37	137
17,8	125	0,5	25	75
11,4	220	0,1	77	23
14,8	177	1,46	1306	1406
14,8	159	0,25	83	17
24,9	13	0,44		
16,5	111	146,4	40	60
7,8	35	0,13	30	130
6,1	38	0,14	8	108
6,1	36	0,1	29	71
7,1	162	0,3	200	300
10,3	59	0,1	67	33
11	153	0,1	0	100
11,8	149	0,36	32	68
12,9	149	0,41	14	114
16	114	0,53	10	110
15,4	106	0,23	57	43
18,6	89	0,17	26	74
25,1		0,75	341	441
13,2	36	0,1		
19,5	23	1,51	1410	1510
36,7	27	1,2	18	82
41,9	72	1,64	37	137
38,7	66	1,58	4	96
34,6	26	1,82	15	115



**Tab. 3: Hladiny Leu, CRP a prokalcitoninu při septickém stavu s orgánovým selháním** (náběry nejsou rozděleny do skupin podle intervalu mezi jejich odebíráním).

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
14,6	103	88,19	0	100
24,2	56	15,61	82,3	17,7
5,6	355	27,63		
18,4	44	1,76	63,3	36,7
10,8	353	4,11	267	367
23,9	93	27,01		
17,1	81	1,45	61,9	38,1
10,4	163	1,56	940	1040
13,5	243	0,68	56,4	43,6
14,9	130	0,66	3	97
22,4	183	4,19	534	634
29,2	183	0,58	86,2	13,8
22,5	33	6,57	1032	1132
10,4	198	0,1		
13,5	225	0,1	0	100
15,3	196	1,01	910	1010
22	252	0,47	53,4	46,6
20,9	186	0,36		
20,5	177	0,44	22,2	122,2
15,1	76	0,26	41,9	58,1
40,2	127	29,76		
17	131	22,27	25,2	75
19,3	70	12,06	45,8	54
30,6	46	1,84	84,7	15,3
32,9	81	9,38	409	509
17,4	177	0,28		
10,7	95	1,24		
15,3	14	0,17	70	170
9,6	149	1,15		
11	125	1,84	9,4	90,6
13,6	141	1,93	4,9	104,9
15,1	260	4,39	127,5	227,5
12,1		6,91		
14	114	0,13		
18	346	1,66	1176,9	1277
1,9	388	199,9		
27,4	347	160,7	19,6	80
18,1	166	82,29	48,8	51
19,4	66	1,34		
19,4	176	3,8	183,6	284
13,1	130	3,01	20,8	79
14	70	1,86	38,2	62

<b>Leu [G/l]</b>	<b>CRP [mg/l]</b>	<b>PCT [ng/ml]</b>	<b>Změna hladiny PCT [%]</b>	<b>Hladina PCT [%]</b>
29,5	90	2,6	39,8	140
15,1	280	27,92		
16,9		15,14	45,8	54
17,2	177	11,36	25	75
8,3	56	9,97		
8,2	55	63,19	533,8	634
17,7	292	11,3		
18,6	215	19,47		
26,6	406	25,76		
15,9	219	11,23	66	34
15,6	104	10,43	7	93
15	46	5,6	46	54
10,9	78	0,57	90	10
11,7	87	0,43	25	75
	124	0,6	40	140
9,9	101	0,61	2	102
6,4	221	1,68	39	61
8,1	367	11,04	557	657
12	246	2,44		
20,4	271	2,68		
13,5	237	1,52	43	57
19,8	56	12,55	29	71
15,7	137	7,25	42	58
16,9	127	0,12		
10	132	0,18	50	150
32,1	246	1,1		
16,1	291	1,89	72	172
8		30,16		
27,5		60,42	100	200
9,7	125	0,84	62	162
17,4	152	6,58	683	783
15,8	73	0,35		
4	366	163,1		
11	328	39,32	76	24
19,9	213	39,89		
21,2	79	4,74	55	45
17,8	120	0,12	97	3
36,5	41	0,68	11	89
38	47	4,62	579	679
16,1	235	24,81		
35,9	141	71,29	87	187
16,4	298	53,5		
20,5	203	34,93	35	65
16,9	125	20,44	41	59
29,1	33	12,7	38	62
23,5	74	27,95	120	220
18	237	1	30	70
44,2	97	31,19		
60,6	38	1,6	95	5

<b>Leu [G/l]</b>	<b>CRP [mg/l]</b>	<b>PCT [ng/ml]</b>	<b>Změna hladiny PCT [%]</b>	<b>Hladina PCT [%]</b>
569,3	94	0,81	49	51
36,7	49	0,29	64	36
14,7	124	0,22	24	76
12,5	131	0,58	42	142
26,6	319	245,4	55673	55773
16	34	21,6	85	15
2	300	0,1	95,5	4,5
9,3	156	0,53		
12,8	88	0,48	17	117
26	72	28,54		
25,5	48	37,68	32	132
47		20,79	45	55
	6	16,41	21	79
28,6	57	1,47	3	97
15,3	58	3	65	165
14,5	107	3,96	32	132
21	153	3,9	2	98
50,2	179	5,56	43	143

**Tab. 4: Zhoršení septického stavu: náběry prokalcitoninu po jednom dni.**

<b>Leu [G/l]</b>	<b>CRP [mg/l]</b>	<b>PCT [ng/ml]</b>	<b>Změna hladiny PCT [%]</b>	<b>Hladina PCT [%]</b>
13,6	141	1,93	5	105
14,1		1,12	15	85
14,8	157	1,6	43	143
15,7	89	0,49	71	29
19	74	0,6	22	122
36,5	41	0,68	11	89
20,5	203	34,93	35	65
18	237	1	30	70
27,1	130	0,67	37	137
12,8	88	0,48	17	117
18,6	89	0,17	26	74
25,5	48	37,68	32	132
19,5	23	1,51	1410	1510

**Tab. 5: Zhoršení septického stavu: náběry prokalcitoninu po dvou dnech.**

<b>Leu [G/l]</b>	<b>CRP [mg/l]</b>	<b>PCT [ng/ml]</b>	<b>Změna hladiny PCT [%]</b>	<b>Hladina PCT [%]</b>
14,6	103	88,19	0	100
24,2	56	15,61	82	18
25	56	3,81	67	33
15,3	196	1,01	910	1010
20,4	6	0,3	200	300
8,2	55	63,19	534	634
19,8	56	12,55	29	71
9,7	125	0,84	62	162
17,4	152	6,58	683	783
10,4	65	0,1	0	100
23,5	74	27,95	120	220
26,6	319	245,4	55673	55773
2	300	0,1	99,5	0,5
28,6	57	1,47	3	97
50,2	179	5,56	43	143

**Tab. 6: Zhoršení septického stavu: náběry prokalcitoninu po třech dnech.**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
18,4	44	1,76	63	37
10,8	353	4,11	267	367
22	252	0,47	53,5	46,5
16,7	3	0,23	50	50
15,2	105	0,1	80	20
29,5	90	2,6	40	140
15,1	58	0,15	80	20
27,5		60,42	0,5	200
35,9	141	71,29	87	187
21,7	99	0,49	2	102
16	34	21,6	85	15
6,1	36	0,1	29	71
47		20,79	45	145

**Tab. 7: Zhoršení septického stavu: náběry prokalcitoninu po více než třech dnech.**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
10,4	163	1,56	940	1040
14,9	130	0,66	3	97
22,4	183	4,19	534	634
20,5	177	0,44	22	122
30,6	46	1,84	85	15
32,9	81	9,38	409	509
22,1	65	0,33	93,5	6,5
6,4	221	1,68	39	61
8,1	367	11,04	557	657
7,7		0,1	37,5	62,5
29,1	33	12,7	38	62
60,6	38	1,6	95	5
12,5	131	0,58	42	142
11,4	220	0,1	77	23
7,8	35	0,13	30	130
10,3	59	0,1	67	33
15,3	58	3	65	165

**Tab. 8: Trvání septického stavu: náběry prokalcitoninu po jednom dni.**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
14,3	10	0,47	20	80
16,8		0,46	2,1	98
13,1	130	3,01	21	79
14	70	1,86	38	62
17,2	177	11,36	25	75
11,9	30	0,13	73	27
14,4	15	0,15	15	115
21,2	79	4,74	55	45
12,9	157	1,31	22	78
22	75	0,76	27	127
38	47	4,62	579	679
25,1		0,75	341	441
38,7	66	1,58	4	96
14,5	107	3,96	32	132
21	153	3,9	2	98

**Tab. 9: Trvání septického stavu: náběry prokalcitoninu po dvou dnech.**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
17,7	84	1,57	5	105
10,3	280	0,69	50	150
11	328	39,32	76	24
14,3	134	10,23	74	26
12,8	85	0,1	0	100
15,3	123	1,67	11	111
20,5	256	1,42	14	114
11	153	0,1	0	100
	6	16,41	21	79
41,9	72	1,64	37	137
34,6	26	1,82	15	115

**Tab. 10: Trvání septického stavu: náběry prokalcitoninu po třech dnech.**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
17,1	81	1,45	62	38
7,3	220	0,5	70	30
16,9		15,14	46	54
10,9	78	0,57	90	10
12,9	75	0,32	14	114

**Tab. 11: Trvání septického stavu: náběry prokalcitoninu po více než třech dnech.**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
10,9	134	0,15	76,5	23,5
13,5	243	0,68	56,5	43,5
13,5	225	0,1	0	100
14,1	15	0,1	77	23
18	346	1,66	1177	1277
19,5	29	7,8	87,7	12
11,7	87	0,43	25	75
9,9	101	0,61	2	102
9,7	137	3,71	3610	3710
17,8	120	0,12	97	3
54,1		39,31	45	55
14,7	124	0,22	24	76
14,8	159	0,25	83	17
6,1	38	0,14	8	108
36,7	27	1,2	18	82

**Tab. 12: Zlepšení septického stavu: náběry prokalcitoninu po jednom dni.**

<b>Leu [G/l]</b>	<b>CRP [mg/l]</b>	<b>PCT [ng/ml]</b>	<b>Změna hladiny PCT [%]</b>	<b>Hladina PCT [%]</b>
17	131	22,27	25	75
15,5	160	0,43	53	153
10,2	185	2,03	76,5	176,5
15,1	260	4,39	127,5	227,5
18,1	166	82,29	48,8	51
19,4	176	3,8	183,6	284
15,9	219	11,23	66	34
15,6	104	10,43	7	93
15	46	5,6	46	54
8,7	163	0,29	61	161
16,1	291	1,89	72	172
13,3	135	0,46	31	131
15	147	1,5	6	94
16,9	125	20,44	41	59
15,7	105	0,24	9	109
11,8	149	0,36	32	68
12,9	149	0,41	14	114
15,4	106	0,23	57	43

**Tab. 13: Zlepšení septického stavu: náběry prokalcitoninu po dvou dnech.**

<b>Leu [G/l]</b>	<b>CRP [mg/l]</b>	<b>PCT [ng/ml]</b>	<b>Změna hladiny PCT [%]</b>	<b>Hladina PCT [%]</b>
24,5	116	10,09	63	37
19,4	108	0,64	56	44
15,1	76	0,26	42	58
19,3	70	12,06	46	54
6,2	50	1,55	65	35
13,2	17	0,59	62	38
5,2	226	1,67	76	24
27,4	347	160,7	20	80
11,1	48	5,07	74	26
13,5	237	1,52	43	57
15,7	137	7,25	42	58
10	132	0,18	50	150
	175	26,31	56	44
12,7	55	9,81	75	25
59,3	94	0,81	49	51
17,8	125	0,5	25	75
16,5	111	146,4	40	60



**Tab. 14: Zlepšení septického stavu: náběry prokalcitoninu po třech dnech.**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
29,2	16	0,1	92	8
13	55	0,75	93,5	6,5
6,1	214	2,76	7	93
7,5	58	0,41	28	128
17,9	119	0,48	57	43

**Tab. 15: Zlepšení septického stavu: náběry prokalcitoninu po více než třech dnech.**

Leu [G/l]	CRP [mg/l]	PCT [ng/ml]	Změna hladiny PCT [%]	Hladina PCT [%]
8,1	54	4,79	83	17
9,9	260	1,12	36,5	63,5
19,8	197	3,21	22	78
22,5	33	6,57	1032	1132
19	131	0,49	188	288
19,6	78	0,67	59,6	40
	124	0,6	40	140
14,2	15	0,54	66	34
17,7	167	0,47	81	19
9,1	103	0,2	57	43
5,6	50	0,16	89	11
8,5	42	0,36	81	19
13,9	74	0,1	0	100
10,4	138	0,1	97	3
36,7	49	0,29	64	36
14,8	177	1,46	1306	1406
7,1	162	0,3	200	300
16	114	0,53	10	110

**Tab. 16: Neseptický stav: opakované náběry prokalcitoninu po jednom, dvou, třech a více než třech dnech.**

Hladina PCT: náběry po jednom dni [%]	Hladina PCT: náběry po dvou dnech [%]	Hladina PCT: náběry po třech dnech [%]	Hladina PCT: náběry po více než třech dnech [%]
100	150	48	93
98	129	6	150
100	56	100	34
131		140	100
		197	22
		98	450
		58	24
		91	241
			60
			130
			162
			490
			20
			100
			100
			470
			21
			76
			145
			144
			97
			88
			72
			31
			36
			213
			57
			33
			100
			56
			58

**Tab. 17: Laboratorní markery sepsě při letálním průběhu.**

<b>Náběry</b>	<b>Hladina PCT [%]</b>	<b>Hladina CRP [%]</b>	<b>Hladina Leu [%]</b>
<b>v den úmrtí</b>			
pacient A	657	166	127
pacient B	783	122	179
pacient C	679	115	104
pacient D	0,5	882	12,5
pacient E	143	117	239
pacient F	2270	95	1564
<b>1 den před úmrtím</b>			
pacient G	510	176	108
pacient H	101	89	100
pacient I	589	167	92
<b>2 dny před úmrtím</b>			
pacient J	47	129	144
pacient K	75	63	102
<b>více než 3 dny před úmrtím</b>			
pacient L	1133	18	238
pacient M	12	53	199
pacient N	6,5	135	79
pacient O	58	245	147
pacient P	424	157	
pacient Q	395	110	147
pacient R	50	60	91
pacient S	69	94	77

