

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

**Tatiana DUMITRAȘ, Cornelia GUȚU-BAHOV,
Sergiu MATCOVSCHI,
Grigore DUMITRAȘ, Anatolie COTELNIC**

PROCALCITONINA

Elaborare metodică

Chișinău • 2017

CZU: 616-002.3-074

D

Lucrarea prezentă a fost elaborată în cadrul Disciplinii de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă și a Catedrei Anesteziologie și reanimatologie nr. 2, USMF ”Nicole Testemițanu”.

Elaborarea metodică a fost aprobată și recomandată pentru editare de către Comisia metodică de profil ”Boli interne” a USMF ”Nicole Testemițanu” (proces verbal nr. 1 din 16.02.2015) și de Consiliul metodic central al USMF ”Nicole Testemițanu” (proces verbal nr. 3 din 18 februarie 2015).

Elaborarea dată este destinată rezidenților.

Autori:

<i>Tatiana Dumitraș</i>	dr. șt. med., conferențiar universitar, Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicină Internă
<i>Cornelia Guțu-Bahov</i>	dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra Anesteziologie și reanimatologie nr. 2
<i>Sergiu Matcovschi</i>	dr. hab., șt. med., profesor universitar, Director Departament Medicină Internă, Șef Disciplina de sinteze clinice
<i>Grigore Dumitraș</i>	dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra Histologie, citologie și embriologie
<i>Anatolie Cotelnic</i>	dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra Anesteziologie și reanimatologie nr. 2

Recenzenți:

<i>Ion Țibîrnă</i>	dr. hab., șt. med., profesor universitar, Disciplina de medicină internă-semiologie, Departamentul Medicină Internă
<i>Petru Rusu</i>	dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra Anesteziologie și reanimatologie nr. 2

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Dumitraș, Tatiana

Procalcitonina: Elaborare metodică/ Tatiana Dumitraș, Cornelia Guțu-Bahov, Sergiu Matcovschi, Grigore Dumitraș, Anatolie Cotelnic; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: S. n., 2017 (Tipogr. ”----”). – 83 p.

Bibliogr.: p. 79-83 (59 tit). – 100 ex.

ISBN

616-002.3-074

©T. Dumitraș, C. Guțu-Bahov, S. Matcovschi, G. Dumitraș, A. Cotelnic, 2017

ISBN

Cuprins

Lista abrevierilor utilizate	4
Introducere.....	5
1. Procalcitonina: structura, biosinteza și efectele biologice	6
2. Metodele de măsurare a nivelului de procalcitonină	12
3. Valoarea clinico-diagnostică a procalcitoninei	15
4. Confirmarea diagnosticului de sepsis, sepsis sever și șoc septic	16
5. Aplicarea procalcitoninei pentru monitorizarea antibioterapiei.....	26
6. Tratamentul sepsisului ghidat cu ajutorul procalcitoninei	29
7. Procalcitonina în infecțiile tractului respirator.....	30
8. Procalcitonina în diagnosticul endocarditei infecțioase.....	46
9. Procalcitonina în diagnosticul meningitei bacteriene	46
10. Procalcitonina în afecțiunile chirurgicale și traumatisme	47
11. Procalcitonina în infecțiile tractului urinar	56
12. Procalcitonina în diagnosticul diferențial al infecțiilor virale și bacteriene .	58
13. Procalcitonina în afecțiunile fungice sistemice.....	59
14. Procalcitonina în afecțiunile autoimune.....	60
15. Procalcitonina în comparație cu alți biomarkeri ai inflamației sistemice	61
16. Rezultatele fals pozitive și fals negative în determinarea procalcitoninei....	66
Concluzii	68
Teste de autoevaluare	69
Anexe.....	72
Bibliografie.....	81

Lista abrevierilor utilizate

- ABT - Antibioterapia
- ARN - Acidul ribonucleic
- CGRP - Peptida genetic înrudită cu calcitonina (Calcitonine gene relative peptide)
- CID - Coagularea intravasculară diseminată
- CR - Receptorii calcitoninei (Calciton receptors)
- FiO₂ - Frația oxigenului inspirat
- IL - Interleukina
- iNOS - Sintaza inducibilă a oxidului nitric NO
- MODS - Sindromul insuficienței multiple de organe (Multiple organ dysfunction failure)
- PA - Pancreatita acută
- PaO₂ - Presiunea parțială a oxigenului în sânge
- PAS - Pancreatita acută severă
- PC - Pneumonia comunitară
- PCT - Procalcitonina
- RAMP - Proteine ce modifică activitatea receptorilor (Receptor activity modifying proteins)
- SDRA - Sindrom de detresă respiratorie acută
- SIRS - Sindromul răspunsului inflamator systemic (Systemic inflammatory response syndrome)
- TNF- α - Factor de necroză a tumorilor α (Tumor necrosis factor α)

Introducere

În pofida progreselor înregistrate în medicina modernă, problema diagnosticului diferențial al unei infecții bacteriene severe cu o infecție virală, tumoare, afecțiune de sistem a țesutului conjunctiv capătă o amploare tot mai mare. Importanța problemei este amplificată de dificultățile existente în diagnosticul sepsisului – unei afecțiuni grave, care prezintă interes pentru medici de toate specialitățile.

Metodele tradiționale de diagnostic pentru infecția bacteriană severă includ hemocultura, urocultura, cultura din lichidul cefalorahidian, sau din probe de lavaj bronșic și, obținerea rezultatului durează, de regulă, 4-5 zile. Din păcate, simptomele clinice se manifestă în absența unei culturi pozitive în peste jumătate de cazuri. Semnele clinice tradiționale de infecție și testele de laborator de rutină pentru sepsis, cum ar fi proteina C reactiva sau numărul de leucocite, sunt frecvent lipsite de precizie diagnostică, iar cele mai multe citokine proinflamatorii clasice, cum ar fi TNF- α , IL-1 β , sau IL-6, sunt crescute pentru o perioada de timp scurt.

O serie de studii europene și nord americane au demonstrat clar că inițierea precoce a antibioterapiei adecvate reduce mortalitatea prin infecții bacteriene. Pe de altă parte, durata mai lungă a antibioterapiei decât este necesar, poate produce reacții adverse și să contribuie la antibiorezistență. Astfel apare necesitatea de a găsi un marker biochimic, care ar maximiza detectarea timpurie, ar determina gradul de severitate, ar prognoza evoluția infecțiilor severe și ar permite monitorizarea tratamentului antibacterian. Parametrul căutat trebuie să fie specific și sensibil, ușor măsurabil și să necesite puțin timp pentru a obține rezultatul.

La etapa actuală tuturor cerințelor de mai sus corespunde testul de determinare serică a procalcitoninei. De la introducerea sa în practica clinică în Europa de Vest începând cu anul 2000, a fost obținut un progres real în diagnosticarea și monitorizarea infecțiilor bacteriene și a sepsisului.

Luând în considerație faptul că colaboratorii clinicilor universitare (Anesteziologie și Reanimatologie și Disciplina de Sinteze clinice) sunt printre primii ce au aplicat în practica clinică testul de procalcitonină în Republica Moldova, considerăm oportună sistematizarea datelor din literatura medicală despre utilizarea clinico-diagnostică a procalcitoninei și prezentarea acestora prin prisma propriei experiențe.

1. Procalcitonina: structura, biosinteza și efectele biologice

Primele descrieri ale procalcitoninei în calitate de marker al inflamației și infecției bacteriene se datează din anii 1980, când a fost descoperit fenomenul hipocalcemiei la o pacientă cu șoc septic cauzat de stafilococ. Un studiu mai aprofundat al patogenizei șocului septic a pus în evidență valori crescute ale procalcitoninei (numită atunci „calcitonină imunoreactivă”).

În 1984 s-a demonstrat pentru prima dată că procalcitonina (PCT) reprezintă o proteină, care constă din 116 de aminoacizi și are o greutate moleculară de 14,5 kDa. Inițial PCT a atras atenția cercetătorilor ca un posibil marker oncologic. Bohuon C. și colegii au studiat calcitonina ca și marker de cancer tiroidian medular și, paralel, au început să studieze informativitatea precursorilor calcitoninei, pentru aceasta au fost obținuți anticorpi monoclonali la PCT și elaborată metoda radioimunometrică pentru a determina concentrația sa. Același grup de cercetători a descoperit că nivelurile procalcitoninei sunt crescute la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici, care indică faptul că PCT este generat nu numai în glanda tiroidă.

De la începutul anilor 1990 atenția cercetătorilor s-a focusat asupra problemei „procalcitonina ca și marker specific al infecției”. Carsin și colegii au obținut primele date cu privire la creșterea concentrației PCT în sânge la pacienții cu arsuri extinse complicate cu injurie pulmonară acută. Analiza retrospectivă a relevat faptul că pacienții cu cele mai ridicate niveluri ale PCT în sânge au dezvoltat complicații infecțioase, inclusiv sepsis și șoc septic. Aceste rezultate au permis pentru prima dată stabilirea relației dintre nivelul de PCT în sânge și prezența inflamației sistemice.

Apoi a urmat determinarea nivelurilor PCT în sânge la copii cu meningită. A fost descoperit că nivelurile PCT sunt semnificativ crescute la copii cu meningite bacteriene în comparație cu meningite de origine virală, ulterior aceste date au fost publicate. În următorii ani, un număr mare de cercetători din diferite țări au studiat rolul procalcitoninei ca și marker al infecției severe, precum și mediator al inflamației sistemice.

Inițial, PCT putea fi obținut numai în cantități mici, printr-un procedeu de sinteză complicat. În prezent, în baza materialului *Escherichia coli* a fost obținută PCT recombinată, elaborate metode sensibile și specifice pentru măsurarea concentrației de PCT.

Procalcitonina prezintă un prohormon al calcitoninei și este compusă din 116 aminoacizi. Genomul uman conține patru gene pentru calcitonina cu diverse produse genice: trei situate pe brațul scurt al cromozomului 11 și unul - pe brațul scurt al cromozomului 12. Aceste gene sunt denumite în mod colectiv „familia genelor procalcitoninei”. Calcitonina este codificată de gena *CALC-I* (figura 1). Transcrierea de pe șase exoni ai genei *CALC-I* pe ARN și splicing-ul alternativ al ARN depind de localizare tisulară. Splicing-ul alternativ (sau despicarea alternativă) înseamnă că o singură genă codifică diferite proteine, sintetizate cu participarea diferitor ARN mesageri (ARNm). Astfel, în mod normal, în C-celule ale glandei tiroide transcrierea genei *CALC-I* conduce la formarea a două ARNm care se produc ca urmare a unui splicing alternativ.

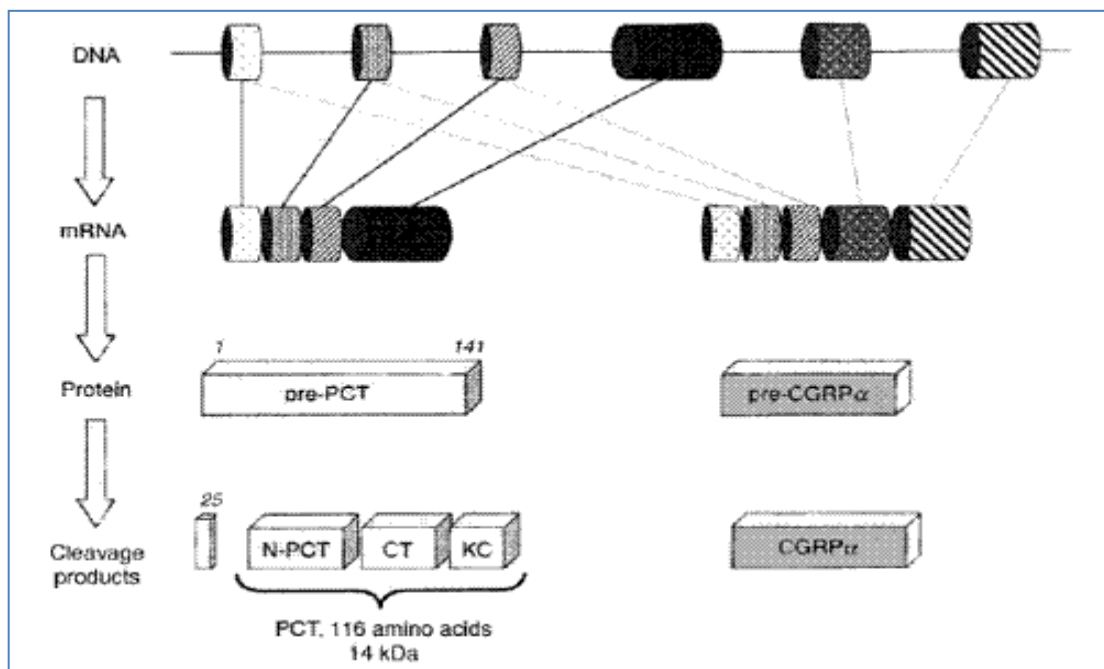


Figura 1. Structura și splicing-ul alternativ al genei *CALC-I*(după Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Ann. Clin. Biochem. 2001; 38: 483-493)

(Notă: pre-PCT – preprocalcitonină, N-PCT – partea N-terminală a procalcitoninei, PCT – procalcitonină, KC – catacalcină, pre-CGRP – precursor al peptidei genic înrudite cu calcitonină, CGRP – peptida genetic înrudită cu calcitonină, cleavage products – produse de despicare)

Transcrierea primară a ARN are loc pe diferite ARNm ca rezultat al pornirii sau opririi a unor exoni primari: expresia exonilor 1-4 - doar pentru

ARNm-1; expresia completă a exonilor 1-3, 5-6 și parțială a exonului 4 - pentru ARNm-II. Ca urmare, sunt transcrise două proteine din 141 de aminoacizi fiecare, ambele fiind preprocalcitonine cu o greutate moleculară de aproximativ 16 kDa, și diferă doar în secvența carboxil-terminală a peptidei, numită catacalcina sau CCP-I. Similar calcitoninei, CGRP (calcitonin gene relative peptide) este sintetizată inițial ca un prohormon mai mare, care este apoi împărțit în molecule mai mici: CGRP-alfa (calcitonin gene relative peptide), adrenomedulina și amilina.

De asemenea, este cunoscut faptul că mai multe peptide, membri ai familiei genei calcitoninei (CT), reprezintă o unitate funcțională. Datorită omologiei structurale a diferitelor peptide din această familie, ele posedă diferite profiluri de bioactivitate, pe care o manifestă legându-se de aceeași familie de receptori. Există două subgrupe de receptori pentru familia genei calcitoninei: receptorii calcitoninei (CRs) și de CR-like receptorii (CRLRs). Fiecare membru al familiei de peptide a genei calcitoninei are o afinitate diferită pentru acești receptori. Proteine suplimentare acționează asupra acestor receptori, modificând astfel răspunsul lor specific și, prin urmare, profilul fiziologic al peptidelor genei calcitoninei. Aceste proteine suplimentare numite RAMP (receptor activity modifying proteins – proteine ce modifică activitatea receptorilor), modifică fenotipul receptorilor: acționează asupra CRs prin modificarea genelor și asupra CRLRs, prin implicarea în transportul membranal. Prezența, concentrația și/ sau timpul expunerii la unul sau mai multe din trei RAMP (RAMP 1, -2 și 3-) determină fenotipul celular specific al receptorului, care, în cele din urmă, va fi exprimat pe suprafața celulară. Profilul expresiei RAMP și activitatea lor variază în funcție de condițiile locale și este supus unor influențe umorale. Acest sistem complex permite o varietate de funcții ale receptorilor, și, prin urmare, modulează acțiunea produselor genei calcitoninei în funcție de necesitățile momentane. Astfel, atât în stare normală cât și în patologie, răspunsul la diverse peptide ale familiei genei calcitoninice se produce rapid și în diferite moduri.

Deci, procalcitonina este prohormon (precursor) al calcitoninei. Calcitonina este un hormon peptidic sintetizat preponderent de celulele C parafoliculare ale glandei tiroide, și, într-o proporție nesemnificativă – de celulele altor organe, în primul rând, celulele neuroendocrine ale plămânilor. Calcitonina posedă un efect hipocalciemic datorită inhibării activității osteoclaștilor, diminuării vitezei resorbției osoase, micșorării reabsorbției calciului în rinichi și micșorării absorbției calciului din intestin.

Molecula proteică inițială, din care pe cale proteolitică inițial se formează procalcitonina, este preprocalcitonina, care este compusă din aminoacizii (1-141). În componența preprocalcitoninei intră:

1. grupul de semnalare (aminoacizii 1-25);
2. procalcitonina (aminoacizii 26-141).

În mod normal procalcitonina este scindată în trei fragmente (*figura 2*):

1. calcitonina (32 aminoacizi);
2. catacalcina (21 aminoacizi);
3. peptida N-terminală (57 aminoacizi).

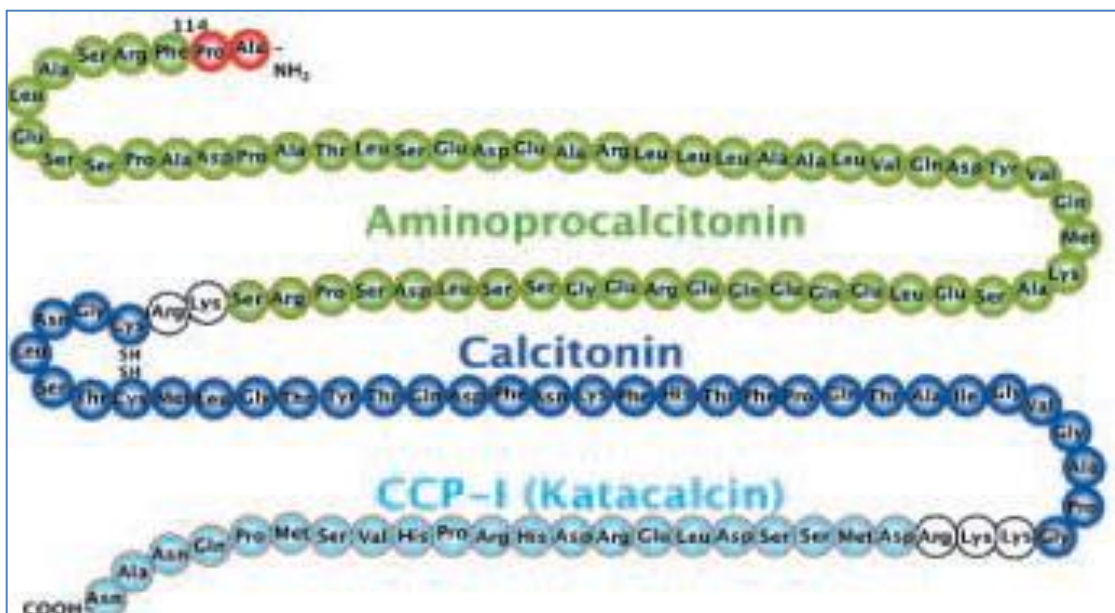


Figura 2. Ilustrarea schematică a aminoacizilor ce intră în componența procalcitoninei (după Christ-Crain M., 2005)

1. În cadrul infecției cauzate de bacterii, funghi, protozoa nivelul PCT în sânge crește pe parcurs a 6-12 ore. Sinteza de PCT este indusă de endotoxine; această inducere este precedată de creșterea nivelurilor citochinelor proinflamatorii, în special IL-6 și TNF α . Elevarea nivelului de PCT apare peste scurt timp după vârful majorării citokinelor.

2. În caz de infecție PCT este produsă în afara glandei tiroide în diferite organe (ficat, adipocite, rinichi, plămâni, mușchi).

Într-adevăr, pacienții, care au suferit tiroidectomie totală, au niveluri ridicate de PCT în caz de infecție bacteriană. De asemenea, PCT este produsă de celule atipice ale carcinomului pulmonar cu celule mici. Modelarea

experimentală a sepsisului pe hamsteri de laborator a permis detectarea ARNm a procalcitoninei în mai multe organe.

Unii cercetători consideră că infecția microbiană stimulează inducerea sintezei de PCT în toate țesuturile organismului și astfel în stările septice întregul organism este considerat ca o glandă endocrină.

3. Odată cu dezvoltarea infecției molecula de PCT este eliberată în fluxul sanguin, și nivelul PCT în sânge crește, în timp ce nivelul calcitoninei nu este crescut. Astfel, creșterea concentrației de procalcitonină în procesele infecțioase nu crește nivelul sau activitatea calcitoninei în plasma sanguină. În această situație, PCT nu poate fi considerată ca și precursor al calcitoninei. PCT extracelulară, care circulă în sânge, spre deosebire de PCT intracelulară, este scurtată cu două resturi de aminoacizi, ceea ce corespunde porțiunii moleculei de la al doilea până la al 116-lea resturi de aminoacizi.

A fost demonstrat că în celulele mononucleare ale sângelui periferic lipopolizaharidele bacteriene și citokinele proinflamatorii (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α) stimulează sinteza ARNm care codifică procalcitonina. Sinteza de PCT este indusă nu doar de agentul microbian viabil, dar și de componentele sale. Astfel, introducerea intravenoasă a endotoxinei bacteriene voluntarilor sănătoși rezultă în sinteza rapidă a PCT: concentrația PCT începe să crească peste 2-4 ore după introducerea toxinei și atinge maximum la orele 6-8. În legătură cu timpul de înjumătățire crescut al prohormonului, maximum acestuia se menține în platou pe parcursul a 24-48h și numai peste 48-72 ore începe să scadă, fără a atinge valori normale. Datorită circulației îndelungate, timpul de înjumătățire a PCT în sânge reprezintă 25-35 ore, ceea ce o face un marker al inflamației stabil comparativ cu citokinele și endotoxinele. Este important că introducerea inductorilor de fază acută (IL-6, TNF α), de asemenea, majorează PCT în sânge.

Inițial, exista opinia că sinteza de PCT în caz de infecție este îndreptată spre normalizarea funcțiilor deteriorate ale organismului, la fel cum se întâmplă cu proteinele "clasice" de fază acută. Inflamația este un răspuns la o mare varietate de leziuni, caracterizată prin vasodilatație, migrarea către locul de leziune a polimorfonuclearelor și limfocitelor, activarea macrofagelor. Au loc modificări ale funcției capilarelor, transudarea plasmei, eliberarea diferitor compuși umorali, toate fiind destinate depășirii procesului patologic. Este de menționat că creșterea nivelului de PCT, ce are loc paralel cu activarea proteinelor de fază acută, este legată cu agravarea inflamației.

Astfel, introducerea procalcitoninei umane hamsterilor sănătoși nu a contribuit la creșterea mortalității, iar în cazul animalelor în stare de sepsis aceasta a mărit mortalitatea animalelor de 2 ori. Mai mult decât atât, imunoneutralizarea procalcitoninei cu ajutorul serului specific a contribuit la o supraviețuire mai bună a animalelor de laborator. Ulterior a fost confirmat că serul specific care reacționează cu PCT și, fiind introdus cu scop de profilaxie sau tratament al hamsterilor în stare de sepsis, întradevăr contribuie la supraviețuirea animalelor bolnave. Unii autori consideră că imunoneutralizarea procalcitoninei ar fi o metodă de perspectivă în tratamentul sepsisului.

Oberhoffer M. și colegii au identificat pentru prima dată expresia *in vitro* a procalcitoninei în celulele mononucleare din sângele periferic uman. Folosind reacția inversă de polimerizare în lanț a transcriptazei și analiza citometrică de flux cu colorarea intracelulară și anticorpi la catacalcină și calcitonină, autorii au demonstrat că expresia procalcitoninei în mononucleare are loc atât la nivelul de ARNm cât și a proteinelor. Lipopolizaharida *Escherichia coli* B4, *Salmonella abortus equi* și citokinele proinflamatorii (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α) stimulează expresia mRNA a procalcitoninei și determină creșterea componentelor intracelulare a procalcitoninei, prin contrast, citokina antiinflamatorie IL-10 nu posedă astfel de proprietăți. A fost demonstrat că cel mai puternic efect de inducere au exercitat lipopolizaharida *Escherichia coli* B4 și TNF- α . Pe parcurs au fost indentificate și alte celule, unde are loc sinteza procalcitoninei, indusă de inflamație: macrofage, granulocite, B - și T-limfocite, monocite, adipocite.

Deci, creșterea concentrației PCT agravează evoluția procesului inflamator. Este important că la pacienții cu cancer medular tiroidian, dar fără infecție, nivelurile permanent crescute ale PCT nu produc urmări negative. Același fapt a fost demonstrat la animalele de laborator neinfectate. Se consideră că procalcitonina ca atare nu este un factor toxic, dar pentru a deveni nocivă necesită stimuli proinflamatori, care apar în urma creșterii concentrației citokinelor proinflamatorii. A fost observat că procalcitonina este agonist parțial al receptorilor CGRP (peptida înrudită genic cu calcitonina, ce posedă proprietăți antiinflamatorii) și a receptorului pentru adrenomedulina-1 (AMY-1).

Acțiunea biologică a procalcitoninei (după Meisner M., 2010):

1. Un stimul primar (infecție locală sau sistemică, traumă, sepsis) contribuie la expresia moleculelor de adeziune și, astfel, la aderența monocitelor.

2. Se inițiază producerea de procalcitonină, proces ce durează 3-5 ore.
3. Eliberarea locală de procalcitonină acționează ca chemochina și atrage suplimentar monocitele activate, care penetrează țesuturi.
4. Adipocitele și, posibil, alte celule parenchimotoase, după contact direct cu monocitele activate produc procalcitonină și CGRP (peptida înrudită genic cu calcitonină).
5. Efectele biochimice ale procalcitoninei sunt dependente de starea de activare a celulelor-țintă. În celulele musculare netede, care încă nu au fost în contact cu citochinele proinflamatorii, procalcitonina inhibă activitatea sintezei inducibile a oxidului nitric NO (iNOS), enzimă responsabilă pentru vasodilatație NO-mediată. Prin contrast, în celulele musculare netede care au contactat cu citochinele proinflamatorii, PCT stimulează inducerea de iNOS, producând vasodilatație.
6. Alte efecte sistemice produse de PCT sunt modularea răspunsului citokinic, micșorarea tensiunii arteriale medii, indicelui cardiac, scăderea pH sanguin, micșorarea clearance-ului creatininei.
7. Fiind stimulate de către IL-1 β sau endotoxină adipocitele diferențiate produc procalcitonina, iar interferonul- γ inhibă acest proces. Probabil, astfel se explică creșterea procalcitoninei în infecțiile bacteriene și nu în cele virale.

Astfel, efectele biologice ale procalcitoninei se rezumă la următoarele:

1. Efectul chemokinic timp-dependent
2. Modularea eliberării citokinelor proinflamatorii
3. Modularea vasoconstricției/ vasodilatației
4. Inhibiția efectelor antiinflamatorii ale peptidei înrudite genic cu calcitonina (CGRP).

2. Metodele de măsurare a nivelului de procalcitonină

Bohuon C. et al., care au descoperit capacitatea procalcitoninei să crească în serul sanguin în caz de infecții microbiene, au elaborat un test suficient de sensibil și specific pentru a determina nivelul calcitoninei în ser cu anticorpi monoclonali anticalcitonina. Paralel cu aceasta, cercetătorii au dezvoltat, o bibliotecă de anticorpi monoclonali, cu ajutorul căreia au fost determinate nu numai calcitonina, ci și procalcitonina, precum și N- și C-terminale ale

moleculii precursoră a calcitoninei și catacalcinei. Problema majoră în acel timp a constat în obținerea procalcitoninei pure, necesare pentru standartizarea măsurărilor. Ghillani și colegii au elaborat, de asemenea, un test specific cu anticorpi monoclonali împotriva restului procalcitoninic 96-106 (ca și anticorp de bază) și anticorpi împotriva restului procalcitoninic 70-76 în calitate de marcă, care detectează numai procalcitonina intactă. Porțiunea 70-76 reprezintă o parte a moleculii calcitoninei, în timp ce 96 – 106 este parte componentă a moleculii de catacalcină.

Actualmente sunt valabile următoarele metode de măsurare a procalcitoninei în serul sanguin sau plasmă:

1. Metode semicantitative
2. Metode cantitative (manuale, semiautomate, automate).

Printre kiturile diagnostice disponibile pentru determinarea PCT în plasma sau serul sanguin la ora actuală se enumără testul semi-cantitativ PCT-Q, testele imunoluminometrice Lumitest-PCT, LIAISON-PCT și CRYPTOR-PCT.

PCT-Q este un expres-test imunocromatografic pentru determinarea semicantitativă a procalcitoninei, utilizat pentru diagnosticarea și monitorizarea terapiei infecțiilor bacteriene și a sepsisului. Testul are o perioadă de incubație de 30 minute, nu necesită calibrare și echipamente suplimentare. Testul se bazează pe utilizarea anticorpilor monoclonali anticatacalcine murine conjugate cu aur coloidal (marcă, sau trasor) și anticorpi policlonali anticatacalcine (faza solidă), plasați pe o bandă. Serul sau plasma sanguină (200 μ l) este plasat în gaura benzii, la temperatura camerei. Anticorpii la catacalcine se leagă cu procalcitonina formând complexul antigen-anticorp-trasor. Datorită capilarității acest complex se răspândește pe bandă și în zona de test a benzii reacționează cu faza solidă, formând „complexul de tip sandwich”. Intensitatea colorării benzii este direct proporțională cu concentrația de procalcitonină în probă. Compararea culorii benzii cu culoarea benzilor de referință permite să se stabilească una din 4 variante ale concentrației procalcitoninei: 1) $<0,5$ ng/ml; 2) de la 0,5 la 2 ng/ml; 3) de la 2 la 10 ng/ml; 4) > 10 ng/ml.

Rezultatele testelor corelează cu rezultatele obținute folosind metoda exactă cantitativă. Concentrații înalte ale procalcitoninei în eșantion (de până la 4000 ng/ml), prezența lipidelor și a bilirubinei nu interferează cu rezultatele testului, însă amestecul de hemoglobină mai mare de 5 g/l poate afecta rezultatul acestuia.

LUMItest PCT este o metodă imunoluminometrică care poate fi utilizată pentru determinarea cantitativă a concentrației PCT în serul uman și plasmă. Doi anticorpi monoclonali antigen-specificali care se leaga de PCT (antigen) în doua locusuri diferite (segmentele catacalcenic și calcitoninic) sunt utilizate în acest test în cantități excesive. Unul dintre acești anticorpi este luminiscent-etichetat (marcă), iar celălalt este fixat la suprafața interioară a eprubetei. În timpul incubării, ambii anticorpi reacționează cu molecule de PCT din proba analizată și formează „complexul sandwich”. Ca rezultat, anticorpii luminiscent-etichetați se leagă la suprafața interioară a eprubetei. Odată ce reacția este finisată, excesul de anticorpi marcați este complet îndepărtat din eprubetă. După aceea, cantitatea reziduală a mărcii pe suprafața de testare a eprubetei este cuantificată prin măsurarea semnalului de luminiscentă, folosind un luminometru. Intensitatea semnalului de luminiscentă este direct proporțională cu concentrația de PCT în probă.

LIAISON PCT este un test imunoluminometric biporțional, bazat pe principiu de tip sandwich . Doi anticorpi monoclonali diferiți înalt specifici sunt folosiți pentru acoperirea fazei solide (particule magnetice), și pentru marcă. În timpul primei incubări, PCT prezentă în proba testată și calibratoarele se leaga de anticorpi marcați. In a doua etapa de incubare, anticorpii de fază solidă reacționează cu PCT deja legată. Excesul de marcă este eliminat în timpul ciclului de spălare. Apoi, se adaugă reactivii de pornire. Concentrația procalcitoninei în eșantion și etalon este măsurată prin reacția de chemiluminescentă indusă. Intensitatea semnalului măsurat este direct proporțională cu concentrația de procalcitonină în probă.

Testul KRYPTOR foloseste tehnologia TRACE, bazată pe transferul de energie non-radioactivă. Acest transfer are loc între două mărci fluorescente: criptat de europiu (donator) și XL665 (recipient). Semnalul măsurat în timpul formării complexului antigen-anticorp este amplificat. Testul KRYPTOR este omogen, fără proceduri de separare sau spălare. Astfel, este posibilă obținerea rezultatelor fără întreruperea reacției imunologice. Concentrații înalte ale PCT în probele de testare pot fi detectate în primele câteva secunde de incubare. Astfel de probe pot fi dizolvate de soluția respectivă și apoi, în mod automat, reanalizate.

În probele de sânge, spre deosebire de majoritatea citokinelor, PCT este foarte stabilă. La temperatura camerei, concentrația plasmatică a PCT scade cu numai 12% în 24 de ore de la prelevarea de eșantioane, și cu aproximativ 6%

atunci când este păstrată la temperatura de 4°C. Astfel, sângele pentru PCT poate fi colectat împreună cu celelalte teste de rutină, fără a necesita un regim de păstrare special. Doar în cazurile când se preconizează păstrarea mai îndelungată a probelor, acestea trebuie supuse înghețării. Înghețarea probelor de plasmă sau ser nu modifică semnificativ concentrația plasmatică sau serică a procalcitoninei.

La persoanele sănătoase nivelul plasmatic al PCT este sub 0,05 ng/ml. La pacienții vârstnici sau cu comorbidități multiple în 10% cazuri pot fi determinate niveluri de PCT până la 0,1 ng/ml. Pragul diagnostic pentru sepsis este mult mai înalt, începând cu 0,5 ng/ml.

3. Valoarea clinico-diagnostică a procalcitoninei

Conform datelor mai multor autori, cele mai importante indicații pentru măsurarea nivelului procalcitoninei se rezumă la următoarele:

1. Confirmarea diagnosticului de sepsis, sepsis sever și șoc septic
2. Evaluarea prognosticului sepsisului, monitorizarea tratamentului sepsisului
3. Diagnosticul diferențial al infecțiilor și sepsisului
 - 3.1. Diagnosticul diferențial între infecțiile virale și bacteriene
 - 3.2. Diagnosticul infecțiilor tractului respirator inferior (inclusiv diagnosticul diferențial al pneumoniei și tuberculozei)
 - 3.3. Diagnosticul diferențial al sindromului de detresă respiratorie acută de origine septică (SDRA) cu SDRA nonseptic
 - 3.4. Diagnosticul diferențial între infecțiile tractului urinar și urosepsis
 - 3.5. Diagnosticul diferențial al pancreonecrozei sterile și infectate
 - 3.6. Bacteriemia
 - 3.7. Endocardita infecțioasă
 - 3.8. Diagnosticul bolilor tropicale, inclusiv a malariei și meloidozei
 - 3.9. Diagnosticul infecțiilor fungice sistemice
 - 3.10. Diferențierea infecției HIV izolate de infecția HIV asociată cu sepsis bacterian
4. Evaluarea severității infecțiilor bacteriene și a reacțiilor inflamatorii sistemice
5. Evaluarea eficacității tratamentului antibacterian

6. Diagnosticul precoce al complicațiilor infecțioase :
 - 6.1. La pacienții chirurgicali
 - 6.2. La pacienții din secțiile de terapie intensivă
 - 6.3. La pacienții cu traumatisme
 - 6.4. La pacienții recipienți în perioada posttransplant
 - 6.5. La pacienții ventilați mecanic
 - 6.6. La pacienții imunocompromiși
 - 6.7. La pacienții cu neutropenie.

4. Confirmarea diagnosticului de sepsis, sepsis sever și șoc septic

Timp de mai multe decenii, sepsisul este una din problemele emergente ale medicinei moderne, având în vedere tendința de creștere constantă a numărului de pacienți și a mortalității ridicate în pofida utilizării de noi metode de tratament. Acest lucru se întâmplă de multe ori din cauza întârzierii diagnosticului și inițierii tratamentului, precum și din lipsa posibilității pentru a evalua cu exactitate eficacitatea tratamentului.

Actualmente factorii de risc recunoscuți pentru sepsis sunt reprezentați de imunosupresie, manoperele invazive medicale și chirurgicale, spitalizarea prelungită, alcaloza gastrică, radioterapie și chimioterapie, arsuri, malnutriție, alimentația parenterală, ischemia mezenterică. Procedurile stomatologice, cateterele venoase centrale, utilizarea drogurilor intravenoase favorizează îndeosebi apariția sepsisului cu germeni gram pozitivi. Tratamentele prelungite cu glucocorticoizi și antibiotice cu spectru larg, cateterele venoase centrale, ventilația mecanică, neutropenia, intervențiile chirurgicale, în special pe tractul digestiv, hemopatiile maligne, neoplaziile solide, infecția HIV sunt factori de risc pentru sepsisul fungic. Cele mai frecvente focare primare sunt reprezentate de aparatul respirator, aparatul genito-urinar, tubul digestiv și tegumentul. Prin urmare, problema de diagnostic al sepsisului și a controlului eficient al evoluției bolii este foarte actuală.

În practica clinică, există două probleme majore în diagnosticul infecțiilor severe. În primul rând, este necesară diferențierea între infecția locală și generalizată cu reacție de răspuns inflamator sistemic. Efectele patofiziologice ale sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS) pot fi identificate prin

prezența semnelor clinico-paraclinice (temperatura corpului $>38^{\circ}\text{C}$ sau $<36^{\circ}\text{C}$, frecvența contracțiilor cardiace ≥ 90 pe minut, frecvența respirațiilor $\geq 20/\text{min}$ (sau $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$), leucocitoza $\geq 12 \times 10^9/l$ sau $\leq 4000 \times 10^9/l$ sau formele tinere $>10\%$), dar este mult mai dificilă aprecierea severității sindromului și a prognosticului.

Pe de altă parte, SIRS se manifestă nu doar în cadrul infecțiilor, dar și în alte afecțiuni noninfecțioase precum:

1. Traumatism sever
2. Intervenții chirurgicale masive
3. Arsuri
4. Pancreatită acută
5. Stări de imunodeficiență
6. Tromboembolism pulmonar
7. Anevrism disecant de aortă
8. Hemoragie
9. Tamponada cordului
10. Anafilaxie
11. Supradozare de preparate medicamentoase.

Conform concepțiilor contemporane, sindromul de răspuns inflamator sistemic este doar vârful aisbergului, prin „aisberg” subînțelegându-se furtuna citokinică (din engl. „cytokine storm”). Acest termen presupune o dereglare globală a sintezei citokinelor. Furtuna citokinică, sau hipercitokinemia, este o reacție imună potențial fatală, în cadrul căreia se formează legătura inversă pozitivă între citokine și celulele imune ce le produc. Cu ale cuvinte, cu cât este mai înalt nivelul de citokine cu atât este mai înalt este numărul de celule citokin-producătoare etc. Chiar și la ora actuală se consideră că supraviețuirea în condițiile furtunei citokinece este aproape imposibilă.

Deci, SIRSul în evoluție poate fi reprezentat de lanțul: SIRS \rightarrow Sepsis \rightarrow Sepsis sever \rightarrow Șoc septic \rightarrow Sindromul disfuncției multiple de organe (MODS).

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS), sepsis, sepsis sever și șoc septic au fost inițial definite în 1991 de către un consens convocat de către Colegiul American al Medicilor Toracaliști (American College of Chest Physicians - ACCP) și Societatea de Medicină Critică (Society of Critical Care Medicine - SCCM). Aceste definiții au fost revizuite în 2001, în timpul unei

Conferințe Internaționale consacrate Definițiilor Sepsisului (International Sepsis Definitions Conference) și, din nou, în 2012 de SCCM și ESICM (European Society of Intensive Care Medicine - Societatea Europeană de Terapie Intensivă), prezentate în *anexa 1* și *anexa 2*.

Infecția documentată presupune demonstrarea agentului patogen și, în primul rând, demonstrarea bacteriemiei (prezenței bacteriilor viabile în sânge evidențiate în hemoculturi). După modul de producere bacteriemia se poate clasifica în: *secundară* (cu focar infecțios cunoscut) sau *primară* (fără focar infecțios evident). Bacteriemia primară este, de regulă, rezultatul translocăției bacteriene din intestin. Se poate întâlni la pacienții cu ciroză hepatică sau la cei cu alimentație parenterală de lungă durată. După numărul microorganismelor izolate în hemoculturi, bacteremiile pot fi: *monomicrobiene* sau *polimicrobiene*. Peste 90% din bacteriemii sunt monomicrobiene. Bacteriemia polimicrobiană poate fi determinată de sepsisul genital sau digestiv. Însă majoritatea studiilor publicate la ora actuală și experiența noastră demonstrează că hemocultura este pozitivă în 20-40% de pacienți cu sepsis. Astfel că, **conform Campaniei de Supraviețuire în Sepsis (Surviving Sepsis Campaign) din 2012, procalcitonina este introdusă ca unul din criteriile ale sepsisului.**

Sepsisul sever se definește ca și sepsis, care este complicat de disfuncții severe de organ, cum ar fi alterarea statusului mintal, hipotensiune arterială, concentrație plasmatică ridicată a creatininei, sau dovezi de coagulopatie intravasculară diseminată (CID).

Șocul septic este definit ca o stare de insuficiență circulatorie acută caracterizată prin hipotensiune arterială persistentă în ciuda resuscitării fluidice adecvate sau prin hipoperfuzie tisulară.

Sindromul disfuncției multiple de organe (MODS) este definit ca și prezență a disfuncției de cel puțin a două organe la un pacient ce s-a îmbolnăvit acut, la care homeostaza nu poate fi menținută fără terapie intensivă. Sindromul de disfuncție organică multiplă (MODS) înlocuiește conceptul mai vechi de Sindrom de Insuficiență organică multiplă (MOFS) și reprezintă disfuncția a două sau mai multe organe care necesită intervenție pentru menținerea homeostaziei. Cele mai importante disfuncții organice întâlnite în sepsis sunt: disfuncția respiratorie cu cele două forme de severitate (ALI – Acute lung injury și ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome) în peste 70% din cazuri, șocul în 70% din cazuri, disfuncția renală în 40% din cazuri, metabolică (hiperglicemie, hipoglicemie) în 35% din cazuri, coagulopatia (CID - coagulare

intravasculară diseminată) în 10% din cazuri și mai rar disfuncția cardiacă, care pot duce, în cele din urmă, la decesul pacientului.

Importanța aprecierii severității procesului septic este argumentată de rezultatele studiilor, care au demonstrat cert creșterea mortalității de la SIRS la șocul septic (*tabelul 1*).

Tabelul 1. Rata mortalității în SIRS și sepsis

Etapele răspunsului inflamator sistemic	Rata mortalității (conform Rangel-Frausto, 1995)	Rata mortalității (conform Vincent, 2006)
SIRS/Lipsa sepsisului	7% (SIRS)	14% (lipsa sepsisului)
Sepsis	16%	27%
Sepsis sever	20%	32%
Șoc septic	46%	54%

În conformitate cu **Al Treilea Consens Internațional destinat definițiilor sepsisului și șocului septic (Sepsis-3)** din anul 2016, sepsisul este definit ca și disfuncție de organ, amenințătoare pentru viață, cauzată de răspuns perturbat al gazdei la infecție. Disfuncție de organ poate fi considerată în cazul în care scorul total SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment) este mai mare sau egal cu 2 ca consecință a infecției. În acest caz riscul mortalității la pacienții spitalizați cu o presupusă infecție constituie aproximativ 10% (vezi *anexa 6*).

În acord cu Consensul Sepsis-3, pacienții cu presupusa infecție aflați timp îndelungat în secțiile de terapie intensivă trebuie identificați în privința sepsisului cu ajutorul scorului rapid qSOFA (quick SOFA), care include aprecierea statutului mental alterat, presiunii arteriale sistolice sub 100 mmHg și frecvenței respiratorii peste 22 pe minut. Fiecărui criteriu din cele menționate mai sus se acordă câte un punct, astfel scorul qSOFA mai mare sau egal cu 2 este sugestiv pentru prezența sepsisului în cazul pacientului cu infecție.

Același Consens din anul 2016 definește șocul septic ca și subunitate a sepsisului, în care perturbările circulatorii, celulare și metabolice sunt atât de profunde, încât sunt capabile să sporească substanțial mortalitatea. Cu alte cuvinte, șocul septic este parte clinică a sepsisului, în care hipotensiunea persistentă necesită administrarea continuă de vasopresori ca să fie menținută

presiunea arterială medie mai mare sau egală cu 65 mmHg și în care nivelurile serice ale lactatului depășesc 2 mmol/l (sau 18 mg/dl), în pofida resuscitării volemeice adecvate. În prezența acestor criterii, propuse de Consensusul Sepsis-3, mortalitatea spitalicească prezisă în cadrul șocului septic depășește 40%.

Cea de a doua problemă în diagnosticul sepsisului este diferențierea între cauzele infecțioase și noninfecțioase ale sindromului de răspuns inflamator sistemic, cum ar fi traumele și bolile autoimune. Diagnosticul este complicat de faptul că un procent mare de pacienți cu un tablou clinic clar de sepsis are de multe ori hemocultură negativă.

Astfel, întrebările ce trebuie puse în comun cu testarea nivelului de procalcitonină în contextul suspiciunii de sepsis sunt următoarele:

1. Severitatea reacției inflamatorii sistemice, capabile să inducă sinteza procalcitoninei
2. Asocierea simptomelor (febră, astenie generală, disfuncții de organe, șoc) cu infecția bacteriană
3. Necesitatea antibioterapiei rapide, necesitatea căutării și eliminării focarului de infecție
4. Corectitudinea diagnosticului clinic deja stabilit:
 - a) Infecție bacteriană versus infecție virală;
 - b) Șoc septic versus șoc cardiogen;
 - c) Șoc septic versus șoc hipovolemic;
 - d) Infecție versus boală autoimună;
 - e) Infecție versus reacție de reject al transplantului;
 - f) Sepsis versus ischemie;
 - g) Sepsis versus traumă.

Pentru interpretarea generală a nivelurilor crescute de procalcitonină și categorizarea lor în diferite grupuri de risc a fost elaborat un ghid, prezentat în *tabelul 2*. Este important de menționat că valorile procalcitoninei trebuie interpretate de fiecare dată în contextul clinic al pacientului concret, deoarece PCT ca și marker indirect al infecției niciodată nu va avea acuratețe diagnostică de 100%. Totuși, în pofida rezultatelor fals-negative posibile, importanța măsurării PCT constă în faptul că acest marker la ora actuală este cel mai sensibil pentru detectarea *precoce* a infecțiilor cu risc sporit de deces.

Tabelul 2. Interpretarea generală a valorilor procalcitoninei (după Meisner M., 2010)

PCT<0,05 ng/ml	Valori normale (la subiecții sănătoși)
PCT<0,5 ng/ml	Reacție inflamatorie sistemică slabă. Este posibilă prezența inflamației sau infecției locale.
PCT 0,5-2,0 ng/ml	<p>Reacția inflamatorie sistemică este semnificativă, dar moderată. Prezența infecției este posibilă, dar este necesar de exclus traumatismul sever, intervențiile chirurgicale masive, șocul cardiogen.</p> <p>Din momentul ce nu este confirmată altă cauză decât sepsis sau infecție, trebuie de inițiat tratamentul specific sepsisului. Dacă este diagnosticată infecția, aceste valori ale PCT confirmă diagnosticul pozitiv de sepsis. Se recomandă măsurarea PCT peste 6-24 ore.</p>
PCT ≥2-10 ng/ml	<p>Reacția inflamatorie sistemică este severă, cel mai probabil datorită infecției (sepsisului). Diagnoza de sepsis, sepsis sever sau șoc septic este foarte probabilă. Pacientul prezintă risc înalt pentru dezvoltarea disfuncției de organe.</p> <p>Dacă niveluri înalte persistă mai mult de 4 zile tratamentul sepsisului trebuie revizuit. Este posibil un prognostic nefavorabil. Se recomandă măsurarea zilnică a procalcitoninei.</p>
PCT≥10 ng/ml	Reacția inflamatorie sistemică marcată, practic în exclusivitate se datorează sepsisului bacterial sever sau șocului septic, frecvent asociat cu disfuncție de organe. Există riscul înalt de evoluție nefavorabilă. Se recomandă măsurarea zilnică a procalcitoninei.

Deci, creșterea procalcitoninei în ser are loc în timpul infecțiilor bacteriene, parazitare sau fungice generalizate severe. În caz de infecții virale grave sau în reacții inflamatorii de origine noninfecțioasă, nivelurile procalcitoninei, de regulă, nu se măresc, sau se atestă doar o creștere moderată a PCT. Infecțiile bacteriene locale fără manifestări sistemice provoacă doar o ușoară creștere a nivelului de procalcitonină (0,3-1,5 ng/ml). Datorită acestor proprietăți, procalcitonina a fost propusă ca și indicator al infecțiilor sistemice severe și al sepsisului.

Esențial este faptul că insuficiența renală acută, frecventă la pacienții în stare critică, are un efect redus asupra perioadei de înjumătățire și eliminare a procalcitoninei, ceea ce a fost demonstrat într-un studiu de Meisner M. și colegii.

Primul studiu publicat pe explorarea nivelurilor procalcitoninei în timpul infecției, a fost realizat de Assiscot M. și colegii, care au folosit acest test împreună cu testele de calcitonină și N-procalcitonină. Măsurarea nivelurilor procalcitoninei la 79 de copii cu infecție bacteriană confirmată a arătat că CT a crescut în condiții septice și arsuri și a corelat cu severitatea infecției. La 21 de copii sănătoși din grupul de control nivelurile de PCT au fost sub 0,1 ng/ml. La 18 din 21 pacienți cu infecții virale concentrațiile PCT în ser au fost, de asemenea, reduse: 0,1 – 1,5 ng/ml. Dintre cei noua pacienți cu arsuri concentrațiile înalte ale PCT au fost strâns asociate cu prezența de complicații infecțioase și sepsis.

Cercetările efectuate de Gramm H. și colegii arată că nivelul PCT, care permite stabilirea diagnosticului de sepsis sever este de 5,5 ng/ml, cu probabilitatea de 80%. Autorii consideră că, la trecerea sepsisului în șoc septic, are loc creșterea concentrației PCT în plasma sanguină de la 5,5 la 10 ng/ml și mai mult. Autorii sus-numiți, menționează că astfel de markeri inflamatori ca proteina C reactivă și leucocitele – practic nu permit de a diferenția stadiile procesului septic.

Procalcitonina este, de asemenea, sensibilă și specifică pentru diagnosticul infecțiilor la pacienții neutropenici, în special atunci când are loc infecția cu bacterii gram negative, în timp ce alte criterii posibile de laborator la astfel de pacienți sunt deseori limitate.

În contextul celor expuse următorul algoritm vine să demonstreze pașii de interpretare a valorilor procalcitoninei la pacienții suspecți de sepsis (*anexa 3*).

Deci, procalcitonina are o gamă diagnostică largă de concentrații - de la sub valori de 0,5 ng/ml până la 500 ng/ml. Această proprietate oferă posibilitatea creșterii procalcitoninei paralel cu progresarea infecției și insuficienței multiple de organe, fapt confirmat de corelarea cu gradul de severitate a stării pacientului și expresiei disfuncției multiple de organe – prin utilizarea scorurilor APACHE II, SOFA, și a nivelurilor de procalcitonină. Relația semnificativă între creșterea procalcitoninei, severitatea răspunsului inflamator sistemic și insuficiența multiplă de organe și este stabilită într-o serie de studii. Concentrațiile

procalcitoninei mai mari de 10 ng/ml au fost observate aproape la toți pacienții cu sepsis sever și șoc septic.

Rezultatele unor studii clinice arată valoarea predictivă înaltă a valorilor PCT referitor la evoluția bolii. Concentrațiile procalcitoninei mai mari de 10 ng/ml au fost un predictor de deces cu o sensibilitate (proporția pacienților ce suferă de boală și care vor avea rezultatul testului pozitiv) de 84% și o specificitate (proporția persoanelor care nu sunt bolnave și care vor avea rezultatul testului negativ) de 91%. Rezultate similare referitoare la sensibilitate și specificitate au fost obținute de Reith H.B. și colegii în studiul a 246 de pacienți cu sepsis abdominal. Au fost relevate diferențe semnificative în concentrațiile procalcitoninei printre supraviețuitori și pacienții decedați - la internare, la sfârșitul zilei 1, în ziua a 4-a, în ziua de deces sau în ziua de vindecare. La 59 de pacienți decedați nivelul inițial al procalcitoninei a constituit în medie 4,2 ng/ml, cu o creștere de până la 13,2 ng/ml la momentul decesului. La 187 de pacienți care au supraviețuit nivelul inițial al procalcitoninei plasmatică a fost de 2,1 ng/ml, cu o scădere în continuare până la 0,4 ng/ml.

Rezultate asemănătoare au fost obținute la pacienții cu pancreatită destructivă. Pacienții cu evoluție fatală a necrozei pancreatice infectate au avut un nivel mediu preoperator al procalcitoninei semnificativ mai înalt comparativ cu pacienții vindecați. La toți supraviețuitorii nivelul procalcitoninei a revenit la normal în primele trei zile, în timp ce la pacienții decedați nivelul PCT rămânea în continuare înalt.

În condiții clinice dinamica procalcitoninei depinde, în mare măsură, de starea sistemului imun, gradul răspunsului inflamator sistemic, localizarea și extinderea procesului inflamator. Creșterea lentă și progresivă a procalcitoninei indică dezvoltarea în continuare a infecției și un prognostic nefavorabil. Și viceversa, o scădere a concentrației acestuia, în conformitate cu perioada de semiînjumătățire de 22-35 ore, reflectă diminuarea expresiei răspunsului inflamator.

Cu alte cuvinte, valorile PCT pot influența deciziile diagnostice și terapeutice. Valorile scăzute ale PCT indică un risc scăzut de deces pentru pacient din cauza sepsisului. Nivelurile ridicate ale PCT indică, în general, un prognostic sever pentru pacient, la care tratamentul trebuie început cât mai rapid. Măsurările zilnice ale valorilor PCT permit aprecierea progresării procesului septic. Dacă nivelurile PCT se micșorează rapid, aceasta semnifică un răspuns bun la tratament și un prognostic bun. Aceasta afirmație este valabilă în

special pentru cazurile când valorile joase ale PCT persistă pe parcurs a câteva zile cu tendință spre normalizare. Valorile constant înalte sau în creștere ale PCT indică extensie în continuare a procesului inflamator și un răspuns prost la tratament.

Semnificația prognostică a PCT devine mai clară după determinarea progresării procesului septic. Astfel, **declinul valorilor procalcitoninei cu mai mult 30% pe zi pe parcurs a cel puțin trei zile permite aprecierea tratamentului ca fiind reușit și a prognosticului ca fiind favorabil pentru pacient.** Și invers, nivelurile crescânde sau persistent înalte ale PCT, care nu revin la valorile normale în câteva zile indică un răspuns prost la tratament și prognostic nefavorabil pentru pacient (*anexa 4*).

Cunoașterea nivelurilor procalcitoninei are consecințe pentru tratament, deoarece valorile înalte ale PCT presupun inițierea tratamentului antibacterian și al sepsisului. Probabilitatea diagnosticului sepsisului pe baza criteriilor clinice fără determinarea procalcitoninei este de 40%. Aplicarea testului la PCT și valorile acestuia mai mari de 2,0 ng/ml cresc probabilitatea diagnosticului de sepsis cu peste 90%. Pe de altă parte, în cazul nivelurilor constant joase ale PCT poate fi luată decizia despre oprirea tratamentului antibacterian și, respectiv, micșorarea duratei tratamentului antibacterian.

Kumar A. și colegii au introdus un termen special – „door-to-needle time” („timpul de la ușă până la ac”), care indică timpul care se scurge din momentul de internare a pacientului cu semne de sepsis până la luarea deciziei, care antibiotic să fie utilizat. Dar chiar și în cazurile, în care „timpul de la ușă până la ac” nu este mare, conform datelor Munson E.L. și colegii, 25% dintre pacienții cu sepsis cărora li s-a administrat rapid prima doză de antibiotic, vor necesita ulterior modificarea tratamentului antibacterian. Deoarece peste câteva zile apar rezultatele examenului bacteriologic, care precizează prezența infecției gram pozitive sau gram negative.

După cum a fost menționat anterior, inducerea sintezei procalcitoninei succede inducerea citokinelor proinflamatorii. Este cunoscut faptul că procesul inflamator indus de bacteriile gram pozitive și gram negative este diferit, în funcție de natura peretelui celular al acestor bacterii. Tavares E. și colegii au arătat că nivelul *in vitro* al procalcitoninei în supernatantul culturii de celule umane stimulate cu lipopolizaharide (componenta principală a membranei externe a bacteriilor gram negative) a fost mai înalt decât nivelul de PCT în supernatantul de celule umane stimulate cu muramilpeptidă (componenta

principală a membranei bacteriilor gram pozitive). Există sau nu asemenea diferență *in vivo*?

Kocazeybek B. și colegii au demonstrat că la pacienții cu endocardită infecțioasă nivelurile PCT au fost mai mari atunci când în hemoculturi au fost depistate bacterii gram negative decât în cazurile cu flora gram pozitivă. Este important că cu ajutorul proteinei C reactive a fost practic imposibil de a prinde această diferență.

Charles P.E. și colegii care au analizat 97 de episoade de bacteriemie gram negativă (BGN) și 52 de episoade de bacteriemie gram pozitivă (BGP) au arătat că nivelurile de PCT în BGN sunt mai mari decât în BGP. Mai mult decât atât, se pare că nivelurile mai ridicate de PCT sunt asociate în mod independent cu BGN. În general, pentru bacteriemia gram negativă nivelul de PCT de 16,0 ng/ml a avut o valoare predictivă pozitivă de 83% și valoarea predictivă negativă de 73%. Determinarea proteinei C reactive și a numărului de leucocite nu a permis sesizarea diferenței între cele două tipuri de sepsis. Astfel, autorii au concluzionat că la pacienții septici în stare critică, bacteriemia gram negativă poate fi asociată cu niveluri mai ridicate ale procalcitoninei decât bacteriemia gram pozitivă, indiferent de gradul de severitate al bolii.

În afară de posibilitatea diagnosticului de sepsis și monitorizarea tratamentului (eficacitatea antibioterapiei, eficacitatea tratamentului chirurgical) procalcitonina, de asemenea, oferă informație despre complicațiile septice sau apariția unui nou focar de infecție (pneumonie, infecție asociată cateterului) după finisarea antibioterapiei. Și atunci, în condițiile secției de terapie intensivă, testul la procalcitonină se va indica pentru a răspunde la următoarele întrebări:

1. Tratamentul antibacterian administrat este eficace sau nu?
2. Când trebuie finisat tratamentul antibacterian?
3. Pacientul cu risc crescut de sepsis (comorbidități multiple decompensate, imobilizare, imunodeficiență, traumă, operații) – are sepsis sau nu?
4. Pacientul ventilat mecanic – are sau nu pneumonie asociată ventilatorului sau altă infecție nosocomială?
5. Pacientul cu cateter intravenos sau intraarterial – are sau nu infecție asociată cateterului?
6. Pacientul imunocompromis (cu patologie oncologică, după transplant de organ, după chimioterapie, pacient neutropenic) – are sau nu sepsis bacterian, infecție sistemică fungică?

7. În perioada postoperatorie sau posttraumatică (riscul insuficienței anastomozei, plaga infectată, infecția țesuturilor moi) – este vorba doar despre infecție sau despre sepsis?
8. Pacienții cu arsuri sau infecții virale – au sau nu superinfecție bacteriană?
9. Pacientul din terapie intensivă cu diagnostic neclar – are sau nu sepsis?

Pentru a răspunde la majoritatea din întrebările propuse, de exemplu, despre momentul finisării tratamentului antibacterian, e nevoie de monitorizare în dinamică a procalcitoninei, iar în unele cazuri – chiar monitorizarea zilnică.

5. Aplicarea procalcitoninei pentru monitorizarea antibioterapiei

Concepția modernă a tratamentului antibacterian presupune adaptarea tratamentului cerințelor individuale ale pacientului. Aceasta include indicațiile bine argumentate, durata tratamentului adaptată cazului clinic concret și modificarea antibioterapiei în cazul eșecului.

Principiile de bază ale tratamentului individualizat adaptat nevoilor pacienților (în literatura de specialitate engleză cunoscută sub abrevierea de *IPAT – individual patient-adapted antibiotic therapy*) sunt următoarele:

1. Documentarea focarului inflamator infecțios (de exemplu, radiografia toracelui).
2. Colectarea anamnezei antibacteriene a pacientului (în special, ce antibiotic a folosit pacientul în ultimele trei luni, care a fost eficacitatea tratamentului, prezența alergiei la antibiotice).
3. Argumentarea administrării tratamentului antibacterian în calitate de monoterapie sau terapie combinată, inclusiv de ce anume această grupă de preparate este folosită, de ce anume acest antibiotic din grupa respectivă este folosit.
4. Durata tratamentului să nu fie prelungită mai mult decât este necesar.
5. Este necesară determinarea markerilor inflamației și a infecției (în primul rând, a procalcitoninei) pentru a crește veridicitatea diagnostică (de exemplu, a sepsisului).

6. Scopul principal al antibioterapiei este vindecarea clinică, iar pe planul secundar se află vindecarea microbiologică.
7. *Strategia IPAT nu este recomandată* în cazurile de sepsis sever, MODS sau nivelurile ridicate ale PCT de cauză non-bacteriană. Însă nivelurile crescute ale PCT, fără dovezi microbiologice ale infecției, semnaleză prezența unei probleme ale funcției imune a pacientului (de exemplu, creșterea permeabilității barierei intestinale, dereglări ale microcirculației) și, în acest caz, trebuie pusă în discuție necesitatea tratamentului antibacterian.

Strategia IPAT permite micșorarea duratei tratamentului, a costului tratamentului, deescalează rezistența microbiană.

O serie de studii, au cercetat eficacitatea tratamentului antibacterian ghidat cu ajutorul procalcitoninei, atât la pacienții spitalizați cât și la cei tratați ambulator. A fost demonstrat că folosirea testului de procalcitonină reduce rata prescrierii antibioticelor (datorită excluderii infecției de origine bacteriană) cu până la 50% și reduce durata tratamentului antibacterian în medie cu 2 zile. Drept exemplu servește studiul ProRESP, care a inclus 243 de pacienți din departamentul de urgență cu simptome de dispnee și tuse, divizați în două loturi: lotul I – a fost tratat fără folosirea procalcitoninei, lotul II – a beneficiat de tratamentul ghidat cu ajutorul PCT. Ca rezultat, rata prescrierii preparatelor antibacterine a fost de 83% în primul lot versus de 44% în lotul monitorizat cu PCT, această reducere a folosirii antibioticelor nu a rezultat în creșterea semnificativă a ratei complicațiilor. Cea mai mare parte a cazurilor, în care nu au fost prescrise antibiotice, s-au datorat astmului bronșic și bronșitei. Pe de altă parte, practic toți pacienții cu pneumonie au fost supuși tratamentului antibacterian. Aceasta este o confirmare în plus a valorii diagnostice a procalcitoninei.

Regulile principale de aplicare a procalcitoninei și interpretare a valorilor acesteia în contextul strategiei IPAT se rezumă la următoarele:

1. Este necesar de exclus procese infecțioase destructive sau cu lipsă de autolimitare (de exemplu, endocardită, osteomieliță, abces cerebral, meningită), tuberculoză, stări cu imunitate compromisă, deoarece în aceste cazuri strategia IPAT NU se recomandă.
2. Procalcitonina trebuie interpretată în contextul datelor clinice (de exemplu, persistența sputei purulente, creșterea numărului de raluri la auscultația plămânilor, progresarea infiltratului pe radiografia

toracelui, scăderea SaO₂, creșterea numărului leucocitelor în sângele periferic, persistența febrei, dereglări ale coagulogramei).

3. Din întreaga gamă de simptome și semne clinice este necesar de evidențiat acelea ce demonstrează prezența infecției și ca fiecare măsurare a valorilor PCT să fie bine argumentată. De exemplu, este doar un focar de infecție sau este o răspândire sistemică a acesteia, tratamentul antibacterian aplicat este eficient sau trebuie modificat.
4. Este necesară observația în dinamică a tendințelor valorilor procalcitoninei. În particular aceasta cuprinde următoarele aspecte:
 - a) Este puțin probabil ca nivelurile joase ale PCT (< 0,1 ng/ml) să fie asociate cu prezența sepsisului;
 - b) Nivelurile ridicate ale PCT indică, cu mare probabilitate, diagnosticul de sepsis;
 - c) În situațiile, în care datele clinice nu permit excluderea unei infecții bacteriene severe, valorile PCT < 0,1 ng/ml pledează în defavoarea inițierii tratamentului antibacterian;
 - d) În situațiile, în care datele clinice nu permit excluderea unei infecții bacteriene severe, valorile PCT > 0,5 ng/ml indică posibila prezență a sepsisului și argumentează inițierea tratamentului antibacterian;
 - e) Dacă peste 72 ore de la inițierea antibioterapiei valorile PCT se reduc cu peste 30% în comparație cu valorile precedente, tratamentul antibacterian este considerat eficace și trebuie continuat;
 - f) Dacă valorile PCT nu se micșorează peste 72 ore de la inițierea tratamentului, atunci eficacitatea antibioterapiei este considerată ca fiind dubioasă și este necesară revizuirea tratamentului;
 - g) Durata tratamentului antibacterian depinde de patologia concretă și este în conformitate cu protocoalele clinice existente (naționale, instituționale). Însă în fiecare caz, în care tratamentul cu antibiotic durează mai mult de 7-8 zile, trebuie să existe argumente clare pentru continuarea tratamentului (de exemplu, diagnosticarea unui nou focar de infecție). În general, dacă la a 7-a zi de antibioterapie valorile PCT s-au redus cu peste 90% în comparație cu valorile inițiale, acesta este un indicator de sistare a antibioticelor.

În cele din urmă, eficacitatea antibioterapiei ghidate cu ajutorul procalcitoninei depinde de beneficiile clinice ale reducerii consumului de antibiotice. Consecințele imediate ale acestei strategii includ micșorarea frecvenței reacțiilor alergice, a toxicității medicamentoase, micșorarea frecvenței infecției cu *Clostridium difficile* și a superinfecției cu bacteriile gram negative multirezistente.

6. Tratamentul sepsisului ghidat cu ajutorul procalcitoninei

În unitățile de terapie intensivă monitorizarea tratamentului cu ajutorul procalcitoninei poate contribui la ajustarea duratei antibioterapiei (ABT) în funcție de cazul clinic concret. În general, aceasta reduce durata tratamentului antibacterian. Astfel, în studiul efectuat de Nobre V. și colegii, care a inclus 79 pacienți cu sepsis sever și șoc septic, lotul de pacienți ghidați cu ajutorul PCT a beneficiat în medie de 6 zile de antibioterapie versus 9,5 zile în lotul de control. Rata complicațiilor a fost practic similară în ambele loturi. Într-un alt studiu condus de Schroeder S. și colegii, în lotul pacienților cu sepsis sever tratați sub controlul PCT, durata medie a ABT a constituit 6,6 zile versus de 8,3 zile în cel de al doilea lot.

În studiul efectuat de Hochreiter M. și colegii ce a inclus 110 pacienți spitalizați în secția de terapie intensivă postoperatorie cu sepsis sever, șoc septic, de asemenea, unul din cele două loturi a fost tratat cu antibiotic sub controlul procalcitoninei. În acest lot ameliorarea semnelor și simptomelor clinice și diminuarea valorilor PCT sub 1 ng/ml au fost premisele pentru stoparea tratamentului antibacterian. În studiul dat durata tratamentului a fost semnificativ mai scurtă în lotul tratat sub controlul PCT: 5,9 zile versus de 7,9 zile.

În trialul multicentric PRORATA, care a inclus 621 de pacienți spitalizați în terapie intensivă cu diagnostic de sepsis, 311 pacienți au beneficiat de tratament antibacterian ghidat cu ajutorul PCT. Durata medie a antibioterapiei în acest lot a fost de 11,6 zile versus de 14,3 zile în lotul de control cu o reducere de 23% de expunere la antibiotic.

Analizând algoritmele de tratament din cele patru studii menționate anterior, prezentăm conduita de tratament antibacterian sub controlul PCT a

pacientului cu sepsis, sepsis sever, șoc septic din secțiile de terapie intensivă (tabelul 3).

Tabelul 3. Tactica tratamentului antibacterian al sepsisului ghidat cu ajutorul procalcitoninei

Valorile PCT	Inițierea antibioterapiei (ABT)	Sistarea antibioterapiei
PCT < 0,25 ng/ml	ABT nu se recomandă	-
0,25 < PCT < 0,5 ng/ml	ABT poate fi necesară în funcție de datele clinice.	Control PCT peste 3 zile. Dacă PCT scade cu 65-75% din valorile inițiale, se recomandă sistarea ABT (după reevaluare clinică și biochimică a pacientului). În caz de hemocultură pozitivă, durata minimă a ABT este de 5 zile.
0,5 < PCT < 1 ng/ml	ABT este obligatorie	
PCT ≥ 1 ng/ml	ABT este obligatorie	Control PCT peste 5 zile. Dacă valorile PCT constituie 10% din cele inițiale sau valoarea absolută este < 0,25 ng/ml, se recomandă sistarea ABT (după reevaluare clinică și biochimică a pacientului).

Asamblând datele din literatura de specialitate, conchidem că dozarea PCT ar putea constitui un mijloc deosebit de important pentru identificarea infecțiilor bacteriene, detectarea complicațiilor determinate de inflamația sistemică, precum și monitorizarea și reducerea semnificativă a utilizării antibioterapiei la pacientul septic.

7. Procalcitonina în infecțiile tractului respirator

Plămâni sunt cea mai frecventă sursă de infecții sistemice. Dintre infecțiile tractului respirator inferior, bronșită acută, exacerbări ale

bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPCO) sau ale astmului bronșic, pneumoniile comunitare, sunt cele mai frecvente motive de adresare pentru ajutor medical, constiuind o cauză importantă de morbiditate și mortalitate. Este demonstrat că 75% din toate prescrierile de antibiotice sunt datorate infecțiilor acute ale tractului respirator, deși se estimează că originea virală a acestora este în cel puțin 50% de cazuri. Această utilizare excesivă a antibioticelor este una din cauzele principale ale răspândirii rezistenței microbiene.

Pentru a limita utilizarea de antibiotice, este esențială o diferențiere rapidă și precisă a infecțiilor respiratorii bacteriene de cele virale. Chiar și după colectarea minuțioasă a anamnezei bolii, efectuarea examenului fizic, de laborator, a radiografiei toracelui, de multe ori rămâne o incertitudine de diagnostic. Folosirea PCT permite diagnosticarea infecțiilor bacteriene ale tractului respirator inferior. Acest fapt a fost demonstrat în câteva trialuri randomizate: ProResp, PARTI, ProCOLD ProCAP, ProHOSP și altele.

În studiul PARTI, 458 pacienți au fost randomizați: dintre cele două loturi în lotul PCT decizia despre inițierea tratamentului antibacterian a fost luată în funcție de valorile procalcitoninei. Terapia antibacteriană, astfel, a fost indicată când valorile PCT depășeau 0,25 ng/ml. Prin urmare, în lotul PCT administrarea antibioticelor a fost redusă cu 72%, aceasta nu a rezultat într-o rată mai mare de complicații comparativ cu grupul de control, dimpotrivă, în acest lot frecvența diareei asociate antibioticului a fost semnificativ mai mică.

În studiul ProCOLD, care a inclus 208 pacienți cu exacerbări ale bronhopneumopatiei cronice obstructive, decizia despre administrarea tratamentului antibacterian a fost bazată pe valorile procalcitoninei (lotul PCT). Ca rezultat, rata administrării antibioticelor a fost de 40% în lotul PCT versus de 72% în lotul de control. Mai mult decât atât, în perioada de supraveghere a pacienților ce a durat 6 luni, mortalitatea, rata respitalizărilor și rata reinfectării nu au fost mai înalte în lotul PCT în comparație cu lotul de control. Iar idea principală a studiului ProHOSP a fost că descreșterea valorilor PCT cu peste 80-90% comparative cu valorile inițiale reprezintă momentul când trebuie oprită antibioterapia.

Pneumonia comunitară

În ceea ce privește pneumonia, actualmente standardul de aur în diagnosticul pneumoniei include evaluarea celor cinci semne: febră, tuse, expectorație, leucocitoză și infiltrat recent pe radiografia toracelui. Referitor la pneumonia comunitară, în ultimii ani, se remarcă o rată constant crescută a

complicațiilor procesului pneumonic. În prezent, a fost propusă o serie de criterii specifice pentru pneumonia comunitară, însă frecvent apar dificultăți diagnostice și de evaluare a gradului de severitate la pacienții vârstnici, cu comorbidități cardiovasculare decompensate, la pacienții cu complicații tromboembolice.

Una dintre principalele cauze ale evoluției severe și complicate a pneumoniei comunitare este subestimarea gradului de severitate a stării pacientului la etapa spital sau în secțiile de internare. În această privință, este emergentă relevanța problemei de apreciere **cantitativă** a severității pacienților cu pneumonie comunitară. Din literatura medicală din ultimii ani desprindem că majoritatea autorilor recunosc necesitatea evaluării obiective a severității unui pacient cu pneumonie, ca fiind un instrument important pentru luarea deciziilor referitoare la sediul de îngrijire medicală (secțiile profil general, ATI).

Actualmente cele mai utilizate scoruri de apreciere a severității și a riscului de evoluție nefavorabilă a pneumoniilor comunitare sunt PSI (Pneumonia Severity Index, include 20 variabile) și scorul CURB-65 (5 variabile), iar în secțiile de reanimare și terapie intensivă la acestea se adaugă scorul APACHE. Într-o serie de lucrări din ultimii 10 ani consacrate evaluării biomarkerilor inflamației în infecțiile tractului respirator a fost demonstrată corelarea nivelului procalcitoninei cu severitatea pneumoniei comunitare. De asemenea, s-a arătat că orientarea spre nivelurile de procalcitonină permite reducerea duratei antibioterapiei până la 50%.

Preparatele antibacteriene sunt piatra de temelie în tratamentul pacienților cu pneumonie comunitară, conform unei serii de studii, întârzierea inițierii antibioterapiei este strâns asociată cu creșterea mortalității. Cu toate acestea, durata optimă de utilizare a medicamentelor antibacteriene nu este clar definită și, de multe ori, depinde de opinia subiectivă a medicului. În conformitate cu ghidurile clinice actuale, termenul optim al terapiei cu antibiotice este de 7-21 zile, în funcție de severitatea pneumoniei comunitare și de agentul patogen. Actualmente există recomandări destul de variabile referitoare la durata optimă a antibioterapiei, iar în practica clinică se conturează tendința de prelungire a terapiei cu antibiotice, în special la pacienții vârstnici sau pacienții cu comorbidități multiple.

Mai mulți autori consideră că monitorizarea procalcitoninei plasmatice permite optimizarea termenilor de antibioterapie și evaluarea prognosticului la pacienți cu pneumonie comunitară în lipsa hipertermiei și a agentului etiologic determinat. Deoarece în asemenea situație anume nivelul procalcitoninei, în cea

mai mare măsură, reflectă severitatea pneumoniei comunitare. Utilizarea adecvată a antibioticelor crește semnificativ rata rezoluției pneumoniei, iar întârzierea inițierii antibioterapiei cu 4 ore este asociată cu creștere semnificativă a mortalității acestor pacienți. Astfel, diferențierea rapidă a etiologiei bacteriene a pneumoniei comunitare de cea virală capătă importanță vitală.

În acest sens foarte demonstrative sunt rezultatele studiului ProCAP, în care a fost evaluată eficacitatea antibioterapiei pneumoniilor comunitare în funcție de nivelurile PCT. În conformitate cu design-ul studiului, lotul standard a beneficiat de tratament antibacterian de 7-21 zile, iar celor 302 de pacienți din lotul doi li s-a administrat antibiotic doar după măsurarea nivelului procalcitoninei plasmatice astfel, că: PCT < 0,1 ng/ml – fără antibiotic; PCT < 0,25 ng/ml – fără antibiotic; PCT > 0,25 ng/ml – cu antibiotic; PCT > 0,5 ng/ml – cu antibiotic. Ca rezultat, deși rezultatele tratamentului nu s-au deosebit semnificativ, durata medie a antibioterapiei în lotul ghidat cu procalcitonină a fost de 5 zile versus de 12 zile în lotul standard.

Este important că în lotul ghidat cu ajutorul PCT reducerea duratei antibioterapiei a fost, în primul rând, în pneumoniile ușoare și de gravitate medie (clasa Pneumonia Severity Index PSI – I, II, III), iar tratament mai îndelungat (7-8 zile) au necesitat pacienții cu pneumonii severe (clasa PSI IV, V).

Cu toate acestea, monitorizarea nivelului de PCT nu numai că ajută la reducerea duratei antibioterapiei dar, de asemenea, prezice riscul de mortalitate la pacienții cu pneumonii comunitare. Astfel, într-un studiu observațional pe 1671 de pacienții cu PC a fost constatat că gradul de creștere a nivelurilor PCT corespunde severității PC. La 70 de pacienți care au decedat, nivelurile PCT la internare au fost semnificativ mai mari decât la pacienții care au supraviețuit. De asemenea a fost demonstrat că nivelurile de PCT care cresc pe parcurs a 3 zile sunt un indicator de prognostic rezervat, iar nivelul PCT de 0,95 ng/ml la a treia zi la pacienții intubați este un indicator de prognostic favorabil. Nivelurile mai ridicate ale PCT au fost asociate cu complicații și mortalitate crescute.

O serie de cercetări și-au propus ca scop prezicerea etiologiei pneumoniei comunitare cu ajutorul procalcitoninei, în special în pneumoniile severe unde diagnosticul etiologic rapid este foarte important. Într-un studiu retrospectiv, din 29 pacienți internați cu pneumonii comunitare și diagnosticați pe parcurs cu *Legionella pneumophila*, la 82% nivelurile PCT au constituit > 0,5 ng/ml. La pacienții cu evoluție nefavorabilă nivelul mediu al PCT la internare a fost de 4,27 ng/ml versus de 0,97 ng/ml la pacienții vindecați.

Într-un alt studiu, efectuat pe 266 de pacienți infectați cu virusul HIV-1, internați cu diagnosticul de pneumonie comunitară severă, s-au determinat nivelurile procalcitoninei la internare. Pe parcurs, dintre aceștea la 169 de pacienți a fost obținut diagnosticul etiologic: la 44 pacienți – *Mycobacterium tuberculosis*, la 35 de pacienți – pneumonia cauzată de *Pneumocystis jiroveci* și la 35 de pacienți - pneumonie bacteriană (inclusiv, *Streptococcus pneumoniae*). Au fost obținute diferențe semnificative între nivelurile procalcitoninei la acești pacienți: în tuberculoza pulmonară – 4,16 ng/ml, în pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* – 1,138 ng/ml și în pneumoniile bacteriene – 19,48 ng/ml. Astfel, procalcitonina poate fi utilă în diferențierea între tuberculoza pulmonară, pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* și pneumonie bacteriană la pacienți cu HIV-1. În acest caz apare întrebarea: poate este vorba despre infecție pulmonară mixtă? Ca răspuns, într-o serie de studii este menționată frecvența joasă a infecției pulmonare mixte la pacienții HIV-infectați.

Prin contrast, în studiul efectuat de Schleicher G. și Herbert V., la 20 din 34 pacienți HIV-seropozitivi (59%) cu tuberculoză pulmonară și la toți 33 de pacienți HIV-seropozitivi cu pneumonie comunitară pneumococică, au fost niveluri ridicate ale procalcitoninei (peste 3 ng/ml). De ce la pacienți cu tuberculoză pulmonară au fost găsite valori crescute ale procalcitoninei? Analiza minuțioasă a lotului de pacienți cu tuberculoză a arătat că aceștea erau, în primul rând, în stadiul avansat al infecției HIV/SIDA și, într-al doilea rând, aveau fie tuberculoză pulmonară diseminată, fie focare extrapulmonare de tuberculoză. În acord cu această observație vin 5 cazuri din experiența clinicii noastre, când pacienții cu tuberculoză generalizată aveau valori ale procalcitoninei peste 2 ng/ml.

Sindromul de detresă respiratorie acută

Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) este edem pulmonar noncardiogen, o afecțiune pulmonară gravă, caracterizată prin eliminarea masivă a mediatorilor inflamației, creșterea permeabilității capilarelor pulmonare și transsudarea plasmăi, hipoxemie, cu posibilă evoluție spre sindromul insuficienței multiple de organe și, de regulă, necesită ventilație mecanică și tratament prelungit în secțiile de terapie intensivă sau reanimare. Determinarea valorilor procalcitoninei în sindromul de detresă respiratorie acută are dublă importanță: contribuie la diferențierea între SDRA infecțioasă și noninfecțioasă și permite evaluarea prognosticului SDRA.

Într-un studiu prospectiv pe parcursul a 14 zile au fost supravegheați 22 de pacienți cu SDRA cauzată de pneumonie comunitară severă. Dintre aceștea au supraviețuit 17 pacienți (77,3%). La supraviețuitori valorile PCT în primele 72 ore au constituit în medie 9,83 ng/ml versus de 106,7 ng/ml la pacienții decedați. Aceste rezultate nu numai confirmă faptul că valorile PCT peste 2 ng/ml sunt în favoarea originii infecțioase ale SDRA, dar demonstrează valoarea prognostică a procalcitoninei în SDRA.

Pneumonia nosocomială

Conform ghidurilor actuale, pneumonia nosocomială (intraspitalicească) este pneumonia contractată în spital, cu debut după cel puțin 48 ore de la spitalizare.

La rândul său, pneumoniile nosocomiale sunt divizate în:

1) *Pneumonia nosocomială propriu-zisă* definită ca și pneumonia cu debut la peste 48 ore de la internare în secție (cu condiția că infecția nu a fost în perioada de incubare în momentul internării).

2) *Pneumonia asociată ventilației mecanice* - cu debut la peste 48 ore de la intubația orotraheală.

3) *Pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate*, care include pneumoniile la pacienții internați în staționar pentru mai mult de 2 zile în ultimele 90 de zile; pacienții din centrele de îngrijire sau cu spitalizări prelungite; pacienții cu antibioticoterapie intravenoasă recentă, chimioterapie sau îngrijiri ale plăgilor (30 zile precedente infecției curente); pacienții hemodializați.

Cazul clinic pe care îl prezentăm în continuare vine să demonstreze probleme de diagnostic diferențial al pneumoniei nosocomiale soluționate inclusiv cu ajutorul procalcitoninei.

Pacientul X., 74 de ani, internat în mod urgent în IMSP SCM „Sfânta Treime” cu următoarele acuze: febră 38,5°C, dureri în hemitoracele drept accentuate la tuse, expectorații muco-purulente și, periodic, hemoptice, dispnee în repaus, tahipnee.

Din anamneză am desprins că cu o zi anterioară spitalizării curente pacientul a fost externat din spitalul raional, unde s-a aflat timp de 20 zile cu diagnostic de Infarct miocardic acut. Fiind suspectat de Angina pectorală

postinfarct, a fost trimis la Institutul de Cardiologie pentru efectuarea coronarografiei. Efectuarea investigației a fost respinsă pe motiv că pacientul prezenta simptome de infecție a căilor respiratorii, iar la Radiografia toracelui s-a evidențiat infiltrat în proiecția lobului superior drept (*figura 3*).

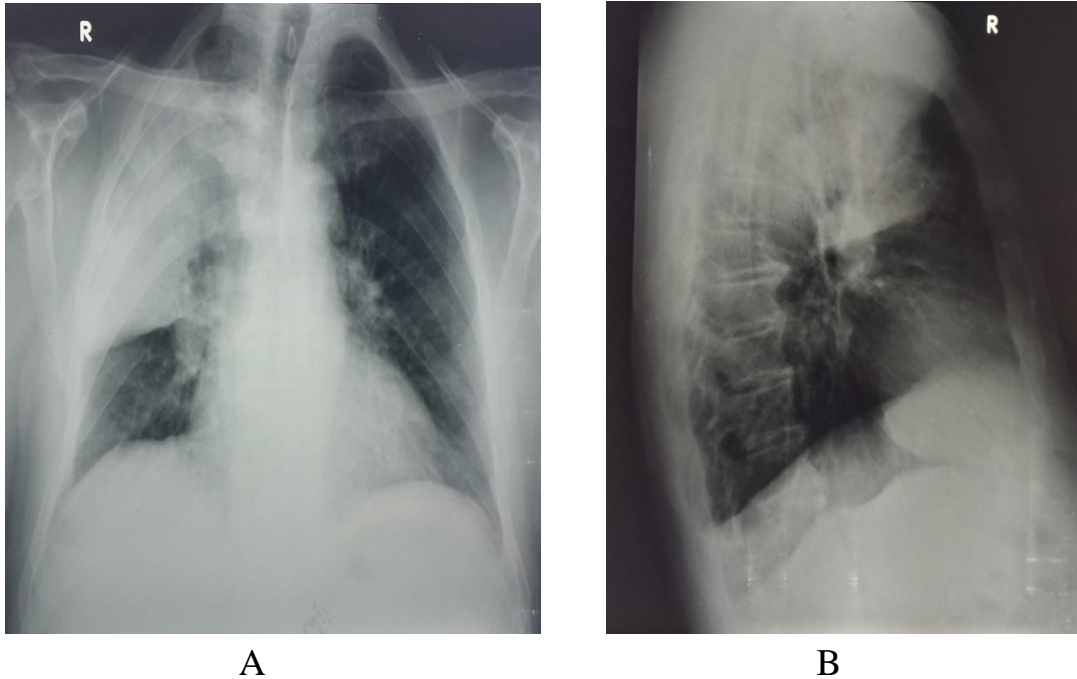


Figura 3. Radiografia toracelui pacientului X., 74 ani, în ziua internării

A – radiografia toracelui în proiecția postero-anterioară (se evidențiază opacitate în câmpurile pulmonare superior și mediu, omogenă, semnul siluetei Felson, bronhogramă aerică, ușoară deplasare a traheei spre dreapta).

B – radiografia toracelui în proiecția laterală dreaptă (precizează localizarea infiltratului la nivelul lobului superior drept, ocupând acest lob practic în totalitate).

Din antecedente patologice: Hipertensiune arterială timp de 8 ani, tratată cu Ramipril, Pneumonie suportată cu de 20 ani în urmă, tratată în staționar.

Astfel, pacientul a fost transferat în IMSP SCM „Sfânta Treime”, secția Terapie intensivă. Motivele internării în secția terapie intensivă: Infarct miocardic indefinit în timp. Suspecție la tromboembolie a arterei pulmonare.

Examenul obiectiv la internare: înălțimea 1,74 m, greutatea corporală 74 kg, tegumentele pale, pastozitatea gambelor, ganglionii limfatici periferici

nepalpabili. La percuția toracelui s-a apreciat submatitate în regiunea subclaviculară dreaptă. Auscultativ în regiunea subclaviculară dreaptă s-a atestat respirație bronșică, iar în regiunea subscapulară stânga – raluri crepitante pe fundalul murmurului vezicular diminuat, frecvența mișcărilor respiratorii 24 pe minut. Zgomotele cardiace: zgomotul I la apex și în punctul de auscultație a valvei tricuspide, diminuat, accent al zgomotului II în punctul de auscultație a arterei pulmonare, bătaile cordului aritmice, frecvența contracțiilor cardiace 96 bătași pe minut, tensiunea arterială 100/60 mmHg (interpretată de noi ca și hipotensiune arterială, reieșind din istoric de hipertensiune arterială a pacientului). Abdomenul la palpare a fost moderat sensibil în regiunea hipocondriului drept. Ficatul depășea rebordul costal cu 2 cm, marginea rotundă, consistența elastică, splina nepalpabilă. Semnul tapotamentului renal a fost negativ bilateral.

Datele hemoleucogramei la internare au pus în evidență lipsa leucocitozei, devierea formulei leucocitare în stânga, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (Hb 123g/l, Leucocite 8.5 (segmentate 75 %, nesegmentate 11%, bazofile 0%, eozinofile 0%, limfocite 11%, monocite 3%), VSH 50 mm/h).

Prezența hipoxemiei a fost demonstrată prin rezultatele echilibrului acido-bazic (pH 7,42, pO₂ 60 mmHg, pCO₂ 29,2 mmHg, BE -4,5 mmol/l, SatO₂ 93%, FiO₂ 21%). Parametrii analizei biochimice nu au avut devieri de la normal cu excepția valorilor crescute ale ureei serice – 12, 0 mmol/l, explicate de noi ca și catabolice.

Creșterea importantă a valorilor D-dimerilor - 2160 ng/ml - în comun cu sputa hemoptoică, hipoxemie, a pus problema diagnosticului diferențial al pneumoniei cu tromboembolismul pulmonar. Dilema diagnostică a fost accentuată de rezultatele electrocardiografiei (*figura 4*) și a ecocardiografiei (hipokinezia peretelui inferior al ventricolului stâng, fracția de ejeție 52%, presiunea sistolică în artera pulmonară 48 mmHg, atriul stâng 44 mm, diametrul telediastolic al ventricolului stâng 40 mm, ventricolul drept 29 mm, atriul drept 50 mm, grosimea septului interventricular 13 mm, insuficiența valvei tricuspide de gradul III).

Aprecierea procalcitoninei serice cu ajutorul metodei semicantitative, cu valori mai mari de 10 ng/ml (*figura 5*), în comun cu prezența febrei, tusei, durerii toracice accentuate la inspir adânc, semne fizice de condensare pulmonară a orientat diagnosticul spre o eventuală pneumonie. Reieșind din faptul că cu o zi anterioară spitalizării curente pacientul a fost externat dintr-un

alt spital, am stabilit diagnosticul de pneumonie nosocomială. În acest context, pornind de la premisa că D-dimerii reprezintă produs al degradării fibrinei, valorile crescute ale D-dimerilor au fost interpretate de noi ca și expresie a sindromului de răspuns inflamator sistemic pronunțat în cadrul infecției pulmonare severe.

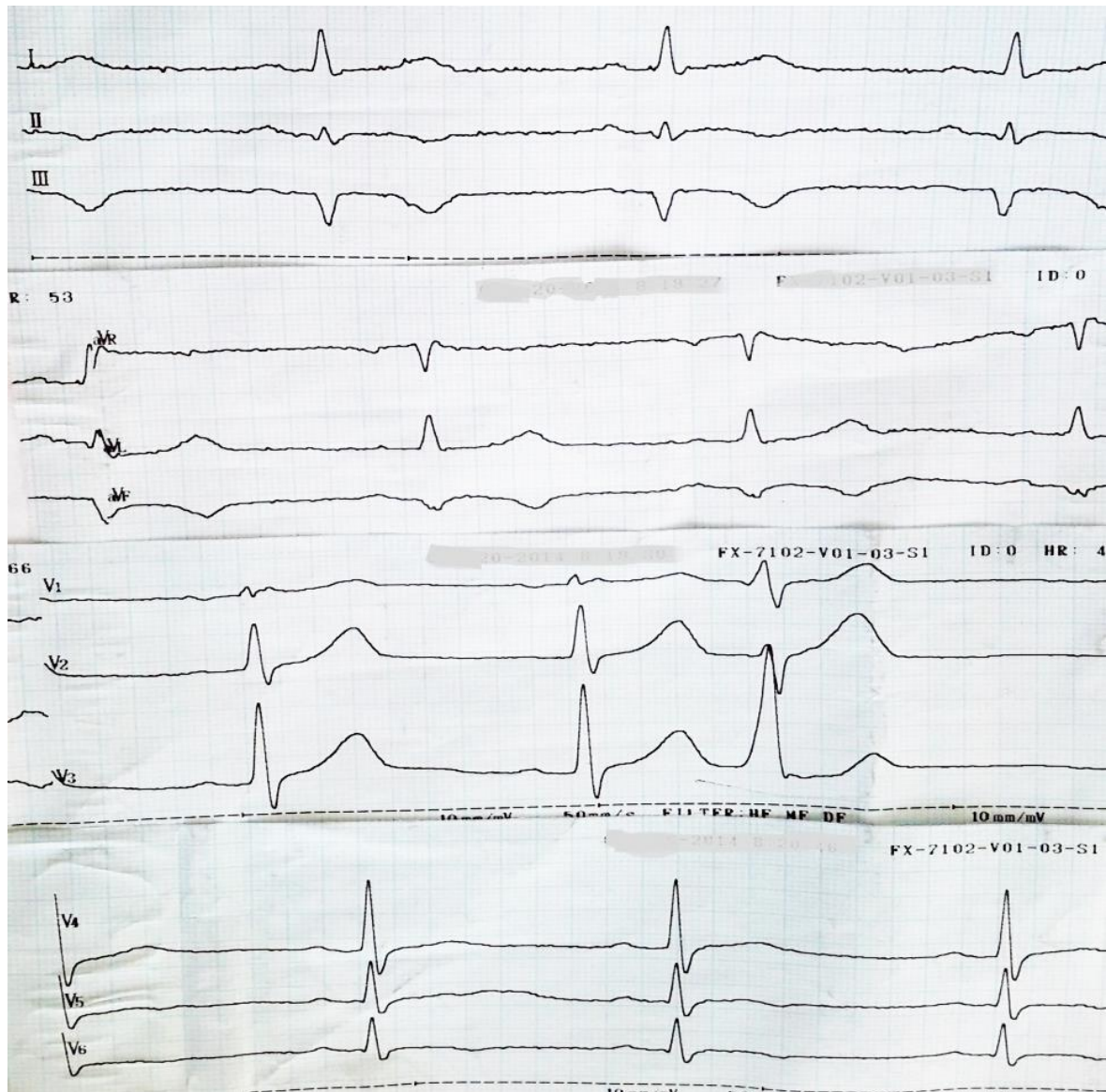


Figura 4. Electrocardiograma pacientului X., 74 ani, la internare

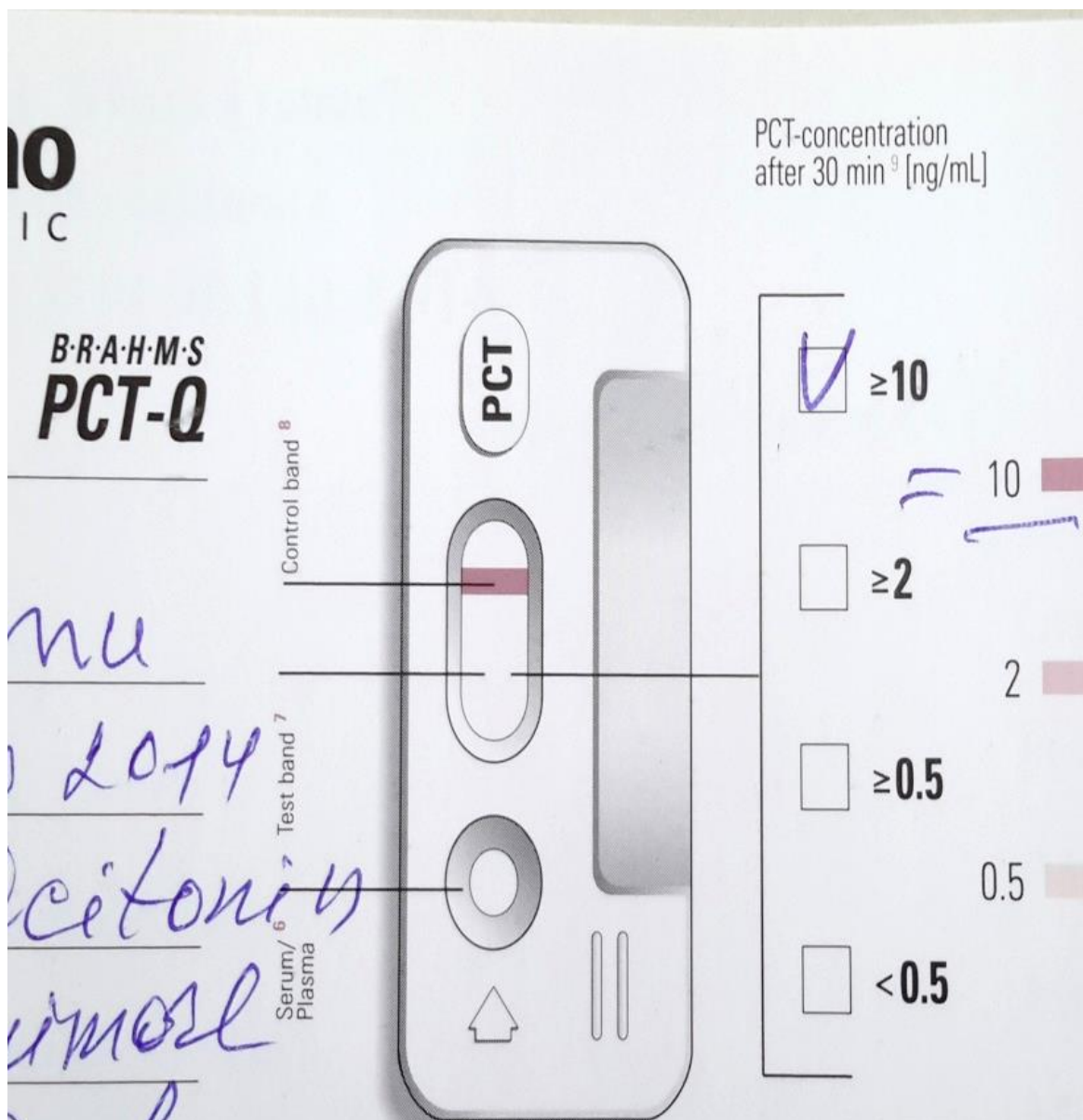


Figura 5. Rezultatul analizei la procalcitonina serică (măsurată prin metoda semicantitativă) a pacientului X., 74 ani

Sub aspect de diagnostic diferențial al infiltratului pneumonic cu tuberculoză pulmonară au fost efectuate trei probe ale sputei pentru bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR), rezultatele fiind negative.

Tratamentul efectuat în secția terapie intensivă a inclus antibioterapie combinată (Ceftriaxon plus Moxifloxacină), Heparină, Acidul acetilsalicilic, Isosorbid dinitrat, Amiodaron (pe motiv de extrasistolie), plasmafereză, oxigenoterapie.

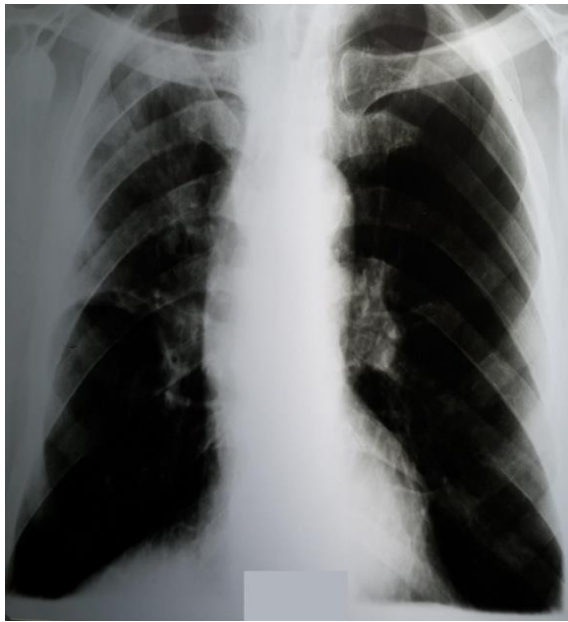
În sprijinul infecției pulmonare non-tuberculoase a venit rezultatul sputoculturii, cu creșterea într-un titru diagnostic important a *Staphylococcus*

aureus 10⁷, sensibil *in vitro* la oxacilină, ceftriaxon și moxifloxacină. Acest fapt, în comun cu evoluția clinică pozitivă, a fost un argument în plus pentru continuarea antibioterapiei inițiate empiric la internare.

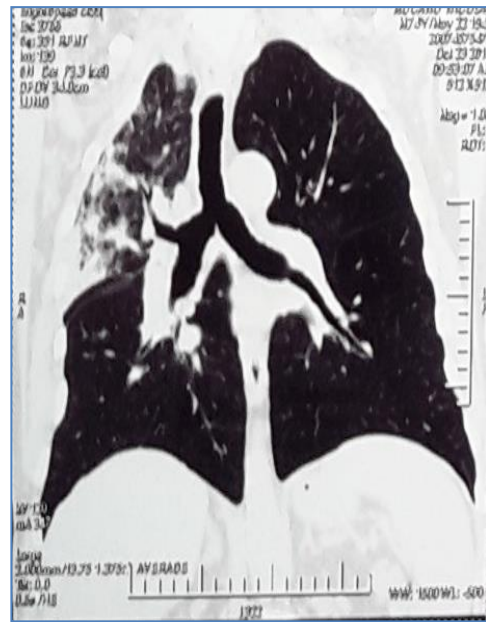
Astfel, în ziua a 5-a a fost obținută dispariția completă a febrei, în ziua a 12-a – dispariția tusei, însă chiar și în ziua a 14-a persistau durere în hemitoracele drept și, auscultativ, raluri umede buloase mici în regiunea subscapulară dreaptă.

Deși datele hemoleucogramei erau cu dinamică pozitivă – normalizarea formulei leucocitare și micșorarea aproape de 2 ori a VSH (29 mm/h versus 50 mm/h la internare), persistența durerii toracice, a ralurilor, vârsta pacientului, o ușoară tendință de deplasare a traheei spre dreapta și de micșorare în volum a lobului superior drept, evidențiate la radiografie și tomografie computerizată a toracelui (*figura 6*), au pus problema diagnosticului diferențial al pneumoniei nosocomiale cu cancer bronhopulmonar complicat cu pneumonie retrostenotică.

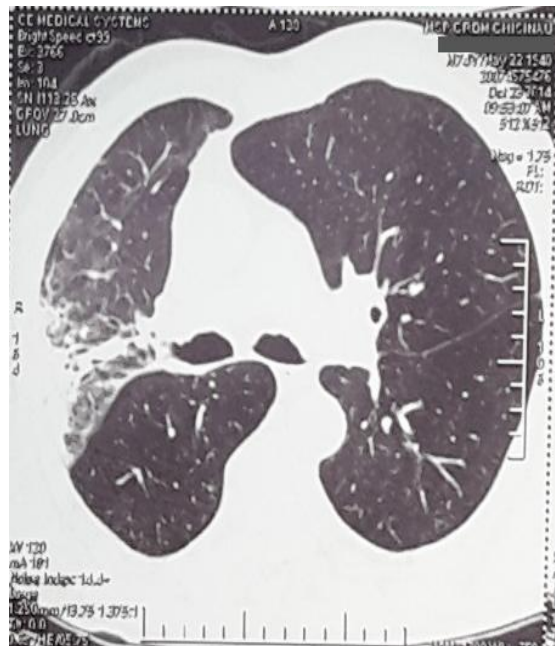
Pentru a exclude un cancer pulmonar central a fost efectuată fibrobronhoscopia care a infirmat prezența unei obstrucții de bronh lobar sau segmentar, concluzia endoscopică fiind endobronșită catarală. În timpul bronhoscopiei a fost colectat lavajul bronșic la celule atipice, la BAAR și la reacția de polimerizare în lanț pentru *Mycobacterium tuberculosis* (Xpert MTB), rezultatele obținute au fost negative. Totodată, analiza microscopică a lavajului bronșic a pus în evidență predominarea neutrofilelor polimorfonucleare acompaniate de celule epiteliale, limfocite și macrofage unice (*figura 7*), ceea ce a venit în susținerea diagnosticului infecției pulmonare nontuberculoase.



A



B



C



D

Figura 6. Radiografia toracelui și tomografia computerizată a toracelui a pacientului X., 74 ani, în ziua a 14-a de spitalizare

A – radiografia toracelui în proiecția postero-anterioară (se evidențiază resorbție parțială a infiltratului în proiecția lobului superior drept, o ușoară deplasare a traheei spre dreapta).

B, C, D – tomografia computerizată a toracelui (reminescențe ale infiltratului la nivelul lobului superior drept, cu tendință de micșorare în volum a acestui lob).

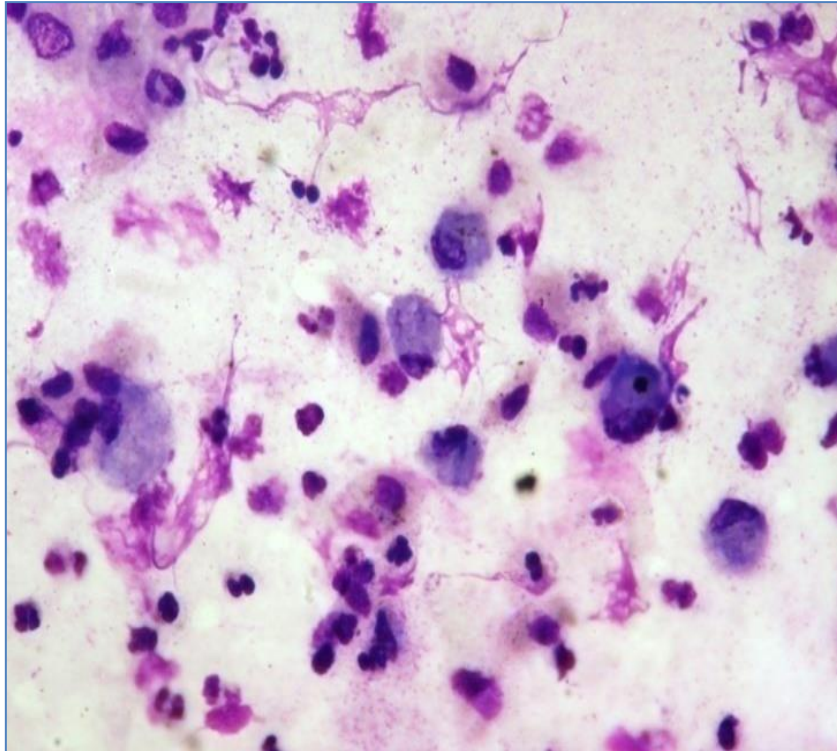
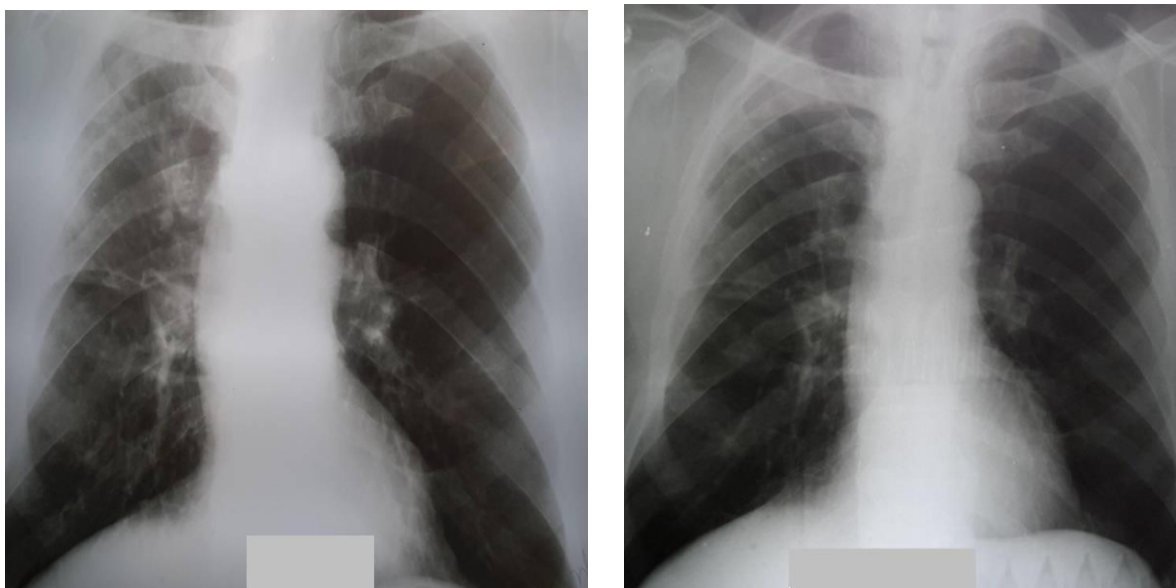


Figura 7. Examenul microscopic al lavajului bronșic al pacientului X., 74 ani (se atestă predominarea neutrofilelor polimorfonucleare fiind acompaniate de celule epiteliale, limfocite și macrofage unice)

În ziua a 20-a a dispărut durerea toracică, au dispărut ralurile umede în regiunea subscapulară dreaptă. Radiografia toracică efectuată la aceeași etapă a demonstrat resorbție incompletă a infiltratului, iar datele hemoleucogramei erau în limitele normei. Pacientul a fost externat în stare satisfăcătoare, iar radiografia toracelui efectuată peste 3 săptămâni de la externare a pus în evidență o resorbție practic completă a infiltratului și redresare în volum a lobului superior drept (*figura 8*).



A

B

Figura 8. Radiografia toracelui pacientului X., 74 ani

A – radiografia toracelui în proiecția postero-anterioară , ziua a 20-a de la spitalizare

B – radiografia toracelui în proiecția postero-anterioară, a 6-a săptămână de la ziua internării

În același context este de menționat că pneumonia nosocomială este o complicație frecventă în perioada posttraumatică la pacienții cu leziuni concomitente severe , contribuind la mortalitate ridicată, la creșterea duratei și costurilor de tratament al pacienților în unitățile de terapie intensivă. Procalcitonina este bine cunoscută ca și marker al infecției în diferite stări critice, dar valoarea sa predictivă pentru diferite grupuri de pacienți rămâne neclară - inclusiv, în ce interval de timp după traumatism creșterea nivelului de PCT poate fi asociată cu dezvoltarea pneumoniei luând în considerație severitatea traumei și durata ventilației mecanice. Sub acest aspect Șabanov A. și colegii au analizat retrospectiv și prospectiv 271 de cazuri cu leziuni concomitente severe tratate în cadrul Institutului de asistență de urgență. N.V. Sclifosofsky, în perioada anilor 2008-2012. Nivelurile procalcitoninei au fost analizate la internare și în dinamică în raport cu gradul de severitate a traumatismului și cu complicații infecțioase survenite pe parcurs. A fost stabilită relația între gradul de severitate al traumatismului, mortalitatea, dezvoltarea complicațiilor pulmonare infecțioase, sepsisul și nivelul de PCT.

În grupul pacienților traumatizați fără pneumonie nivelul maxim al PCT a fost înregistrat în primele 12 ore ($1,91 \pm 0,51$ ng/ml). Ulterior, aceasta a

remarcat o scădere treptată și normalizare la a 3-a-5-a zi. În grupul de pacienți traumatizați cu pneumonie, dar fără sepsis, în primele 6 ore nivelul mediu al PCT a constituit $1,71 \pm 0,64$ ng/ml, ulterior a continuat să crească și cel mai înalt nivel s-a înregistrat în primele 48 de ore ($3,93 \pm 1,26$ ng/ml). Mai târziu, în cazul unei evoluții favorabile, s-a observat declinul nivelului de PCT și normalizarea acestuia la a 6-a zi. Un tablou cu totul diferit a fost observat în grupul de pacienți traumatizați cu pneumonie și sepsis. Deja în primele 6 ore nivelul mediu al PCT a fost de $6,98 \pm 1,3$ ng/ml, după ce nivelul de PCT a continuat să crească și în primele 48 de ore a fost de $22,7 \pm 7,8$ ng/ml.

Prelucrarea statistică a arătat că efectul de prognostic al procalcitoninei pentru risc de a dezvolta pneumonie este mult mai probabil în intervalul de 12-24 de ore cu sensibilitatea și specificitatea de 69,7%. Astfel, a fost demonstrată oportunitatea monitorizării procalcitoninei la pacienții cu traumatisme severe asociate deja din momentul internării în staționar: nivelul PCT mai mare de 1,79 ng/ml în primele 12 ore după traumă poate fi un predictor precoce al riscului de pneumonie nosocomială și generalizării procesului spre sepsis.

În pneumoniile nosocomiale adaptarea duratei tratamentului antibacterian conform cazului clinic concret, controlat cu ajutorul procalcitoninei, și micșorarea duratei ABT s-a dovedit a fi posibilă. Studiile efectuate în ultimii 10 ani demonstrează că durata antibioterapiei pneumoniei nosocomiale de 7-8 zile (ghidată cu ajutorul procalcitoninei) este un scop realist.

În studiile clinice ce au inclus pacienții cu pneumonie asociată ventilației mecanice a fost demonstrat că declinul rapid (30% pe zi) a valorilor procalcitoninei este un semn cert de prognostic bun, însă aceste concluzii pot fi efectuate doar peste 48 de ore de la începutul tratamentului.

Meta-analiza referitoare la rolul PCT în inițierea antibioterapiei la pacienții cu infecțiile tractului respirator, efectuată de Schuetz P. și colegii, a permis elaborarea unui algoritm de conduită a pacienților în funcție de valorile markerului. Astfel antibioterapia nu este recomandată dacă valorile sanguine ale PCT constituie $0,1 - 0,25$ ng/ml, absolut contraindicată dacă $PCT < 0,1$ ng/ml; tratamentul cu antibiotic este recomandabil dacă PCT constituie $0,25 - 0,5$ ng/ml și absolut indicată atunci când $PCT > 0,5$ ng/ml (*tabelul 4*).

Tabelul 4. Antibioterapia infecțiilor tractului respirator ghidată cu ajutorul procalcitoninei (după Schuetz P. și colegii, 2011)

Valorile procalcitoninei	Interpretarea	Decizia despre inițierea antibioterapiei	Evaluarea procalcitoninei în dinamică
< 0,1 ng/ml	Infecția bacteriană este foarte puțin probabilă	Administrarea antibioticului nu este necesară	Este necesar control al PCT peste 6-24 ore. Administrează antibioticul doar în cazul: - instabilității hemodinamice și respiratorii; - decompensării severe a comorbidităților; - necesității de internare în secția de terapie intensivă.
0,1-0,25 ng/ml	Infecția bacteriană este puțin probabilă	Administrarea antibioticului nu este necesară	Este necesar control al PCT peste 6-24 ore. Administrează antibioticul doar în cazul: - decompensării severe a comorbidităților; - infecției localizate (abces, empiem) sau sistemice (endocardită); - stării imunocompromise (febră la pacient neutropenic).
0,25-0,5 ng/ml	Infecția bacteriană este probabilă	Este necesară inițierea sau continuarea antibioterapiei	Este necesară reevaluarea PCT peste 4, 6, 8 zile. Oprește sau continuă antibioticul în funcție de valorile obținute.
> 0,5 ng/ml	Infecția bacteriană este foarte probabilă	Este absolut necesară inițierea sau continuarea antibioterapiei	Este necesară reevaluarea PCT peste 4, 6, 8 zile. Oprește sau continuă antibioticul în funcție de valorile obținute. Dacă valorile inițiale sunt > 2 ng/ml, antibioterapia se va opri doar dacă PCT descrește cu 80-90% .

8. Procalcitonina în diagnosticul endocarditei infecțioase

Procalcitonina este frecvent crescută la pacienții cu endocardită. Deși posedă o sensibilitate relativ înaltă (80-85%), PCT nu poate fi considerată standardul de aur în diagnosticul endocarditei. Criteriile diagnostic propuse de Duke rămân valabile și la ora actuală. Acestea includ două criterii majore (confirmarea vegetațiilor prin ecocardiografie transesofagiană, hemocultură pozitivă) și câteva criterii minore (febră, fondal premorbid, abnormalități vasculare, modificări imunologice și cel puțin 3 serologii pozitive pentru agentul microbial). Diagnosticul de endocardită infecțioasă este considerat cert în prezența a două criterii majore și a unui criteriu minor, sau a unui criteriu major plus trei criterii minore.

Cu toate acestea, în literatura de specialitate sunt descrise zeci de cazuri, în care ecocardiografia oferă rezultate fals-negative și diagnosticul este stabilit în baza valorilor crescute ale PCT. În practica clinică sunt destul de frecvente cazurile, când pacientul prezintă simptome nespecifice (febră sau subfebrilitate de durată, probleme circulatorii, somnolență, dereglări vizuale) și valori crescute ale procalcitoninei. În aceste cazuri, dacă există factori de risc (valvulopatii, plastii valvulare, folosirea drogurilor pe cale intravenoasă, cateter venos periferic), diagnosticul de endocardită este foarte probabil cu condiția că valorile PCT depășesc 2 ng/ml.

Însă, conform datelor literaturii de specialitate, există cazuri de endocardită confirmate ecocardiografic și niveluri practic normale ale procalcitoninei (de exemplu, în cazul infecției cu microorganisme intracelulare).

9. Procalcitonina în diagnosticul meningitei bacteriene

Meningita bacteriană este o afecțiune cu potențial letal înalt. Este demonstrat că valorile procalcitoninei peste 10 ng/ml la pacienți cu meningită indică un risc înalt de sfârșit letal și un risc înalt de MODS. Astfel, diagnosticul precoce și tratamentul antibacterian eficace sunt de o importanță majoră pentru a stopa progresarea bolii.

Datele clinico-paraclinice obținute, inclusiv analiza lichidului cefalorahidian, nu permit întotdeauna stabilirea unui diagnostic cert de meningită. În aceste circumstanțe PCT oferă siguranță diagnostic în plus, deoarece valorile înalte ale PCT corelează strâns atât cu diagnosticul de meningită (în contextul clinic respectiv), cât și cu diagnosticul de sepsis.

În meningita de origine virală creșterea valorilor PCT este o excepție, prin contrast, în meningita bacteriană valorile PCT în majoritatea cazurilor depășesc 0,5 ng/ml. Este de menționat că în infecția bacteriană localizată (infecțarea drenului pentru lichidul cefalorahidian), valorile PCT în plasmă practic nu se modifică. Însă măsurarea PCT în lichidul cefalorahidian, spre deosebire de măsurarea IL-6, este ineficientă.

În caz de suspexie clinică de meningită, în comun cu valorile ridicate ale procalcitoninei, este nevoie de inițiat tratamentul antibacterian. Chiar și atunci când există date clinice, iar PCT este negativă, este nevoie de a începe antibioterapie. Dacă valorile PCT peste 48 ore de tratament ABT rămân negative, diagnosticul de meningită bacteriană este improbabil și antibioticul trebuie oprit.

În timpul epidemiei de meningită în Franța din anul 2002 a fost demonstrat că măsurările zilnice ale valorilor procalcitoninei au permis reducerea ABT în medie cu 2 zile. Deși procalcitonina realmente poate ameliora procesul diagnostic și conduita terapeutică în meningita bacteriană, sunt posibile și rezultate fals negative. Astfel, în prezența semnelor clinice de meningită și procalcitonina negativă tratamentul antibacterian trebuie inițiat fără ezitare.

10. Procalcitonina în afecțiunile chirurgicale și traumatisme

Pacientul chirurgical prezintă un statut imunologic alterat datorat pe de o parte intervenției anestezico-chirurgicale, iar pe de alta parte, condițiilor generale și locale asociate. Sinteza procalcitoninei poate fi indusă de intervenția chirurgicală sau traumă și nu depinde neapărat de prezența infecției și a sepsisului.

De regulă, valorile PCT cresc după politraumatisme sau operații extinse, care generează sindrom de răspuns inflamator sistemic non-infecțios. Astfel, inducerea sintezei PCT în perioada postoperatorie sau posttraumatică are următoarele particularități:

1. Depinde de tipul intervenției chirurgicale;
2. Este cea mai înaltă după operații abdominale sau retroperitoneale largi sau politraumatisme (>2 ng/ml);
3. Creșterea PCT este de scurtă durată – 1-2 zile după operații sau traumă;
4. Este primar non-infecțioasă și non-septică;
5. Persistența în timp a valorilor crescute ale PCT poate indica infecție secundară sau sepsis și este asociată cu riscul crescut al complicațiilor postoperatorii (hemoragie, infecție, insuficiența suturilor, sepsis);
6. Poate mai bine diferenția progresarea spre sepsis dacă se aplică măsurări zilnice ale PCT.

Drept exemplu servește studiul observational efectuat de Meisner M. și colegii, în conformitate cu care pacienții operați au fost divizați în 5 loturi:

- Lotul 1 – pacienții cu hernie inghinală, endoprotezarea articulației coxofemorale, tiroidectomie, intervenție vasculară periferică;
- Lotul 2 – colecistectomii;
- Lotul 3 – rezecții de colon, sigma, gastrectomie;
- Lotul 4 – rezecție esofagiană, operația Whipple, operații pe vase sanguine mari;
- Lotul 5 – intervenții chirurgicale pe cord și cutia toracică.

Ca rezultat, cele mai înalte niveluri ale PCT au fost înregistrate în perioada postoperatorie în loturile 3 și 4, variind de la 1 ng/ml până la 5 ng/ml.

Actualmente una din problemele principale ale chirurgiei urgente și a terapiei intensive este conduita pacienților cu peritonită purulentă difuză și procese destructive în diferite organe, când focarul infecției nu poate fi lichidat printr-o singură intervenție chirurgicală. În aceste cazuri, chiar și după înlăturarea focarului infecțios, după asanarea și drenarea peritoneului, după antibioterapie masivă, fiecare al doilea pacient dezvoltă în perioada postoperatorie șoc septic și insuficiență multiplă de organe, care sunt cauza mortalității în 60-80% cazuri. Noțiunea de **sepsis chirurgical** presupune afecțiune generală gravă, aparută în prezența unui focar de infecție locală, a modificărilor reactivității organismului, care necesită tratament chirurgical și intensiv.

Diagnosticul de sepsis chirurgical este cert în prezența unui focar de infecție, sindromului de răspuns inflamator sistemic și a hemoculturii pozitive.

Conform datelor literaturii de specialitate, etiologia bacteriană a sepsisului chirurgical este în funcție de localizarea focarului de infecție. Astfel, valvele cardiace protezate, alte proteze, cateterile intravenoase sunt sursa streptococilor, stafilococilor și a enterococilor, oasele și țesuturile moi – sursa stafilococilor. În caz de focare purulente ale cavității abdominale, de regulă, cultura este pozitivă pentru floră mixtă – gram pozitivă și gram negativă, la care, în caz de peritonită difuză, se adaugă bacteriile anaerobe. Infecția postoperatorie presupune prezența stafilococului sau a florei mixte, iar la un pacient imunosupresiv este probabilitate înaltă a infecției cu enterobacterii și pseudomonas. În practica clinică, însă, frecvent ne întâlnim cu sepsis fără agent cauzal confirmat. În acest caz diagnosticul de sepsis chirurgical se stabilește în baza următoarelor:

1. prezența focarului chirurgical (focar purulent, intervenție chirurgicală suportată, traumă);
2. prezența a minim 3 din simptomele SIRS;
3. prezența disfuncției a cel puțin unui organ.

În acest context testul de determinare serică a procalcitoninei cu valorile sale mai mari de 2 ng/ml vine să sprijine diagnosticul de sepsis chirurgical, iar PCT mai mare de 10 ng/ml – diagnosticul de sepsis sever și șoc septic.

În baza studiului, în care au fost incluși 1552 pacienți spitalizați în Spitalul Clinic Republican, Borș M., Cojocaru V. au depistat o prevalare a sepsisului abdominal, urmată de sepsisul pancreatogen, sepsisul tegumentar, sepsisul pulmonar, sepsisul nefro-urogen și sepsisul obstetrical-ginecologic (vezi tabelul 5).

Tabelul 5. Structura pacienților cu sepsis chirurgical în funcție de focarul declanșator al sepsisului (conform Borș M., Cojocaru V.)

Forma și localizarea procesului septic	(%)
Sepsis abdominal	41
Sepsis pancreatogen	22
Sepsis tegumentar	18
Sepsis pulmonar	12
Sepsis nefrogen-urologic	5
Sepsis obstetrical-ginecologic	2

Luând în considerație dificultățile de diagnostic pozitiv și diferențial al sepsisului abdominal, ne permitem să readucem în față cele mai frecvente patologii ce cauzează peritonita:

A. Afecțiuni și traumatisme ale tractului gastrointestinal:

1. Apendicită
2. Diverticulită
3. Perforația dată de tumorile maligne
4. Ulcer gastro-duodenal perforat
5. Infarct, volvulos sau invaginarea intestinală
6. Traumatism
7. Tflită indusă de chimioterapie, megacolon toxic

B. Leziuni ale sistemului biliar și pancreas:

1. Colangită supurativă (angiocolită)
2. Peritonită biliară
3. Pancreatită

C. Leziuni ale tractului genital feminin:

1. Avort septic
2. Infecții puerperale
3. Salpingite și infecții cu gonococ

D. Leziuni ale tractului genito-urinar la bărbați:

1. Prostatită supurativă
2. Traumatism al rinichilor, uterului sau vezicii

E. Postoperatorii:

1. Contaminarea preoperatorie a peritoneului
2. Dehiscenta anastomozei
3. Remanența de corpi străini (textilom)

F. Plăgi perforate ale peretelui abdominal

G. Peritonită determinată de dializa peritoneală

H. Ruptura unui abces hepatic sau splenic.

Este important că anume în aceste afecțiuni se observă frecvența înaltă a complicațiilor septice și mortalitatea înaltă. Astfel, particularitățile de bază ale sepsisului abdominal cuprind următoarele:

- 1) prezența focarelor multiple sau reziduale ale infecției;
- 2) focarele declanșatoare de bază sunt cavitatea peritoneală, spațiul retroperitoneal, tractul gastrointestinal;

- 3) focarele declanșatoare suplimentare sunt cele pneumonice și tractul urinar;
- 4) prezența infecției polimicrobiene;
- 5) rezistența la metodele tradiționale de tratament chirurgical;
- 6) rapiditatea apariției MODS și a șocului septic în diferite termene ale perioadei postoperatorii;
- 7) prezența fenomenului de translocare a bacteriilor și toxinelor;
- 8) frecvența înaltă a complicațiilor septice fatale;
- 9) mortalitatea înaltă.

Este de menționat că diagnosticul microbiologic al infecției anaerobe nu este accesibil în mai multe instituții medicale. În această situație în ajutorul clinicistului vin o serie de semne clinice ale prezenței infecției anaerobe intraabdominale:

- 1) mirosul fetid al exsudatului, conținutului abcesului sau a eliminărilor din plagă, legat de formarea produselor acide ale metabolismului anaerobilor;
- 2) formarea de gaze, în special în cazul prezenței *Clostridium spp.*;
- 3) necroza țesuturilor în focarele inflamatorii;
- 4) culoarea neagră a exsudatului;
- 5) localizarea focarului infecției sau a intervenției chirurgicale în organele tipic colonizate de anaerobi (orofaringele, intestinul gros, organele bazinului mic la femei);
- 6) tromboflebita septică și embolia septică a vaselor hepatice.

O particularitate importantă a sepsisului abdominal este infectarea endogenă a peritoneului aseptice inflamată de bacteriile din tractul gastrointestinal, fenomen numit translocarea florei bacteriene. Acest fenomen presupune mecanisme de translocare a bacteriilor și a toxinelor sale în patul sanguin atât din cavitatea peritoneală, cât și din lumenul tractului digestiv în condițiile dereglării funcției de barieră a peretelui intestinal și a peritoneului. Translocarea bacteriană reprezintă unul din efectele patologice ale sindromului de insuficiență intestinală și menține starea de sepsis, dereglări metabolice profunde, cauzând criza energetică a organismului, catabolizarea propriilor proteine și dereglarea echilibrului aminoacizilor.

Strategia tratamentului sepsisului abdominal presupune, în primul rând, înlăturarea sursei de infecție, fără aceasta survine insuficiența multiplă de organe. Actualmente se cunosc teri metode operatorii de control al sursei de

infecție. Metoda tradițională, sau închisă, presupune lavaj peritoneal sau retroperitoneal cu soluție fiziologică sau soluții aseptice printr-un sistem de drenuri. Metoda semideschisă permite efectuarea reviziilor și asanării cavității peritoneale și a spațiului retroperitoneal în câteva etape cu interval de 12-48 de ore, iar în perioada între intervenții se efectuează dializa peritoneală. Metoda deschisă este rezervată doar cazurilor când există un defect mare al peretelui anterior abdominal cu supurarea plăgii operatorii.

Terapia antibacteriană este inițiată după colectarea probelor pentru examenul microbiologic și poartă un caracter empiric. Optimizarea antibioterapiei sepsisului chirurgical presupune următoarele:

- 1) tratamentul empiric să fie orientat contra etiologiei polimicrobiene;
- 2) monitorizarea microbiologică dinamică în instituția medicală, în care se tratează pacientul;
- 3) respectarea principiilor farmacocinetice ale antibioterapiei;
- 4) combinarea introducerii intravenoase a antibioticelor cu decontaminarea selectivă a tractului digestiv și aplicarea locală a substanțelor bactericide;
- 5) corijarea dereglărilor homeostazei;
- 6) detoxicarea, inclusiv cea enterală, și blocarea citokinogenezei.

Alegerea preparatului antibacterian este determinată, în primul rând, de localizarea focarului de infecție și, într-al doilea rând, de gravitatea stării pacientului, apreciată conform scării SAPS (vezi anexa 7).

În conformitate cu acestea, se recomandă următoarele variante ale antibioterapiei a sepsisului chirurgical:

- a) Sepsis posttraumatic cu scorul SAPS<15: fluorochinolone (ciprofloxacina, ofloxacina) + cefalosporine de generația III (ceftazidim, cefoperazon); amoxicilină/acid clavulanic (sau ampicilină/sulbactam) + ampicilină; în cazul suspiciunii la agent anaerob – metronidazol sau clindamicină;
- b) Sepsis posttraumatic cu scorul SAPS>15: fluorochinolone (ciprofloxacina) + cefalosporine de generația III-IV (ceftazidim, cefoperazon sau cefepim) + metronidazol; carbapeneme;
- c) Sepsis intraabdominal, SAPS<15: aminoglicozide de generația III (amicacina, tobramicina) + fluorochinolone + metronidazol sau

clindamicină; în cazul originii biliare a sepsului – cefoperazon + metronidazol;

- d) Sepsis intraabdominal, SAPS>15: cefepim + metronidazol; carbapeneme;
- e) Sepsis cauzat de infecția țesuturilor moi, SAPS<15: aminoglicozide de generația III (amicacină, tobramicină) +cefalosporina de generația II (cefamandol), sau amoxicilină/acid clavulanic;
- f) Sepsis cauzat de infecția țesuturilor moi, SAPS>15: vancomicină sau fluorochinolone + aminoglicozide de generația III (în lipsa insuficienței renale acute) + metronidazol; carbapeneme.

În prezența factorilor de risc ai candidozei invazive (pancreonecroză infectată, peritonită prin perforarea intestinului gros, insuficiența anastomozelor, peritonita terțiară) se recomandă tratament cu fluconazol.

Rezultatele tratamentului în sepsisul chirurgical sever sunt influențate de oportunitatea și adecvanța terapiei intensive, administrate în primele ore de apariție a sindromului caracteristic SIRS/ MODS. În acest context dozarea PCT ar putea constitui un mijloc deosebit de important pentru identificarea rapidă a infecțiilor bacteriene, detectarea complicațiilor determinate de inflamația sistemică, precum și monitorizarea și reducerea semnificativă a utilizării antibioterapiei la pacientul septic chirurgical.

O abordare rațională a profilaxiei sepsisului chirurgical găsim în studiul efectuat în România de Pundiche M. și colegii, ce a inclus pacienți cu patologii chirurgicale diferite (colecistite cronice litiazice, defecte parietale abdominale necomplicate, tumori mamare benigne, varice hidrostatice pelvine), autorii consideră că PCT îndeplinește condițiile necesare pentru a putea fi introdus în protocolul de urmarire zilnică a pacienților chirurgicali. Dozarea PCT la internare a evidențiat valori sub limita de 0,5 ng/mL la 17 pacienți, ceea ce este în acord cu datele din literatură, neînceperea antibioterapiei, probabilitatea și riscul de progresie către o infecție sistemică fiind foarte mic. La acești pacienți terapia simptomatică, însoțită de sancțiunea chirurgicală și administrarea unei doze unice cu 30 minute – 1 oră înainte de intervenția chirurgicala a unui antibiotic cu spectru larg (de obicei, o cefalosporina din generația a III-a), urmată de o monitorizare corectă postoperatorie au dus la o evoluție favorabilă a pacienților.

La un numar de 21 de pacienți, care încă de la internare au prezentat semne inflamatorii clinice sau paraclinice, nivelurile PCT atât preoperator, cât și postoperator la 6-12 ore, au arătat valori mai mari de 0,5 ng/mL, dar care n-au depășit valori de 2 ng/mL. Aceasta a dus la începerea antibioterapiei și intreruperea ei doar în momentul, în care nivelul PCT a scăzut la valori normale. La acești pacienți, evoluția a fost favorabilă, postoperator nivelurile PCT scăzând progresiv, semnificativ, riscul de progresie către un sepsis sever fiind moderat.

În concluzie, din nevoia de a avea o mai bună evaluare a pacienților chirurgicali cu sepsis, procalcitonina, a fost propusă ca marker pentru detecția și evaluarea infecției bacteriene. Nivelul PCT crește după prima zi postoperatorie numai la pacienții cu infecții bacteriene. Nivelul crescut de PCT este strâns legat de infecția bacteriană și complicațiile infecției și au demonstrat că PCT crescută este un factor predictiv pentru pacienții cu risc de deces. Rata de mortalitate este puternic dependentă de perioada, cât PCT este crescută în timpul admisiei pacientului în secția terapie intensivă. Măsurarea în dinamică a PCT poate fi factor predictiv pentru infecțiile cu potențial letal. Procalcitonina, deci, reprezintă un marker de inflamație, care diferențiază bine infecțiile bacteriene de alte cauze inflamatorii, monitorizează mai bine infecția bacteriană și stratifică mai bine grupurile cu risc de mortalitate. Ca factor predictiv pentru severitatea infecției, poate direcționa durata și eficiența tratamentului antibacterian.

Procalcitonina în pancreatită acută

În pancreatita acută (PA) infecția necrozei pancreatice sau a țesutului peripancreatic reprezintă cel mai important factor de risc, determinând evoluția pacienților. Mortalitatea la pacienții cu pancreatită acută severă (PAS) este de 10-24%. Necroza pancreatică apare în primele patru zile de la debutul bolii. În PAS, infecția apare în 40-70% din cazuri. Incidența infecției pancreatice în prima, a doua și a treia săptămână este de 24, 36, respectiv 71%. Identificarea infecției pancreatice și peripancreatice este realizabilă prin examinarea CT (computer tomograf), ecografie, prin puncția ghidată ultrasonografic sau CT urmată de analiza bacteriologică a punctatului. Tratamentul chirurgical este indicat în PA la pacienții cu PAS și infecție dovedită. PAS este întâlnită la 15-20% din pacienții cu PA și este o afecțiune cu risc vital, având o rată a mortalității de până la 60% la pacienții vârstnici cu comorbidități. În faza incipientă a evoluției bolii, în primele 4 zile, eliberarea enzimelor pancreatice și a substanțelor vasoactive determină tulburări sistemice cardiovasculare,

pulmonare și renale. În faza a 2-a a evoluției, complicațiile septice sunt cauzele majore ale mortalității.

Inițial așteptările vizavi de procalcitonină în caz de pancreatită acută erau următoarele:

- 1) Diferențierea între pancreonecroză infectată și neinfectată;
- 2) Indicații pentru intervenție chirurgicală sau drenaj pancreatic ghidat cu ajutorul tomografiei computerizate;
- 3) Aprecierea severității pancreatitei, precizarea cauzei pancreatitei;
- 4) Indicații pentru inițierea antibioterapiei;
- 5) Indicații pentru efectuarea tomografiei computerizate repetate.

Rezultatele unor studii pledează în favoarea diferențierii clare între pancreonecroză infectată și neinfectată cu ajutorul procalcitoninei, pe când alte studii semnalează doar o corelare a valorilor PCT cu severitatea sau prognosticul pancreatitei. A fost demonstrat că în pancreatita severă cu posibilul MODS valorile PCT depășesc, de regulă, 0,5 ng/ml din prima zi de boală.

Într-un studiu care a inclus 104 pacienți cu pancreatită a fost demonstrat că valoarea medie a PCT de 1,4 ng/ml a fost înregistrată în pancreonecroză neinfectată (cu sau fără disfuncții de organe) cu prognostic favorabil. Pe de altă parte, în pancreonecroză infectată, fără disfuncții de organe, valoarea medie a PCT a constituit 9,7 ng/ml, în pancreonecroză infectată cu disfuncții de organe – 14,2 ng/ml, iar în caz de pancreonecroză cu sfârșit letal – 22 ng/ml. În concluzie, la pacienții cu pancreatită acută și valorile PCT peste 1 ng/ml probabilitatea necrozei infectate și a prognosticului nefavorabil este înaltă. Prin contrast, nivelurile joase ale PCT sunt o contraindicație relativă pentru TC repetată, biopsii pe ac fin.

Ghidarea antibioterapiei pancreatitei cu ajutorul procalcitoninei nu a fost încă suficient studiată. Rămâne valabilă indicarea antibioticului de spectru larg în pancreatita acută. Referitor la precizarea cauzei pancreatitei cu ajutorul PCT, numai într-un singur studiu se menționează valori deosebit de înalte ale PCT la pacienții cu pancreatită biliară. O meta-analiză recentă a indicat faptul că procalcitonina nu poate fi folosită ca marker de încredere pentru evaluarea severității PA, pe când un trial european multicentric prezintă rezultate mai promițătoare privind corelația dintre nivelul procalcitoninei și severitatea evoluției pancreatitei.

11. Procalcitonina în infecțiile tractului urinar

Infecțiile tractului urinar sunt frecvente în practica medicală, valorile procalcitoninei reacționează în caz de pielonefrită și, evident, în caz de urosepsis. A fost demonstrat că valorile PCT se modifică în funcție de prezența sau absența refluxului vezicoureteral: valorile medii de 1,2 ng/ml - în caz de reflux și 0,6 ng/ml - în lipsa acestuia.

În patru studii (dintre care două efectuate pe copii) a fost apreciată acuratețea testului la procalcitonină în pielonefrită versus de alte infecții ale tractului urinar. A fost demonstrat că valorile PCT sunt semnificativ mai înalte în pielonefrită, variind de la 3,4 ng/ml până la 9,3 ng/ml, versus de 0,44 ng/ml în alte infecții ale tractului urinar. În acest caz, aprecierea valorilor PCT ar putea fi de un real folos la pacienții diabetici, la care sindromul de impregnare infecțioasă este deseori atenuat.

Urosepsisul reprezintă cea mai gravă formă a infecțiilor urinare. În cadrul infecțiilor nosocomiale generatoare de sepsis, cele cu poartă de intrare urinară se află pe primul loc, atât din punct de vedere al frecvenței (70% din totalul lor), cât și ca mortalitate (50%), din aceste date statistice rezultând gravitatea lor.

Recunoașterea urosepsisului și tratamentul de maximă urgență au un rol esențial în îmbunătățirea prognosticului. Aproape toate organele aparatului urinar și genital pot fi implicate în generarea sepsisului, atunci când sunt sediul unor infecții. Principalele surse ale urosepsisului sunt:

1. Rinichiul și țesutul adipos peri- și para - renal în următoarele afecțiuni:
 - Pielonefrita acută obstructivă
 - Pionefrita
 - Uro- pionefroza (hidronefroza infectată)
 - Pionefroza
 - Flegmonul perirenal
 - Flegmonul pararenal
 - Necroza papilară renală;
2. Vezica urinară, în cistita gangrenoasă și/sau emfizematoasă;
3. Țesutul celulo - adipos al spațiului pelvi - subperitoneal, în flegmoanele acestui spațiu;
4. Uretra, în supurațiile periuretrale: abcesul și flegmonul periuretral și gangrena Fournier;

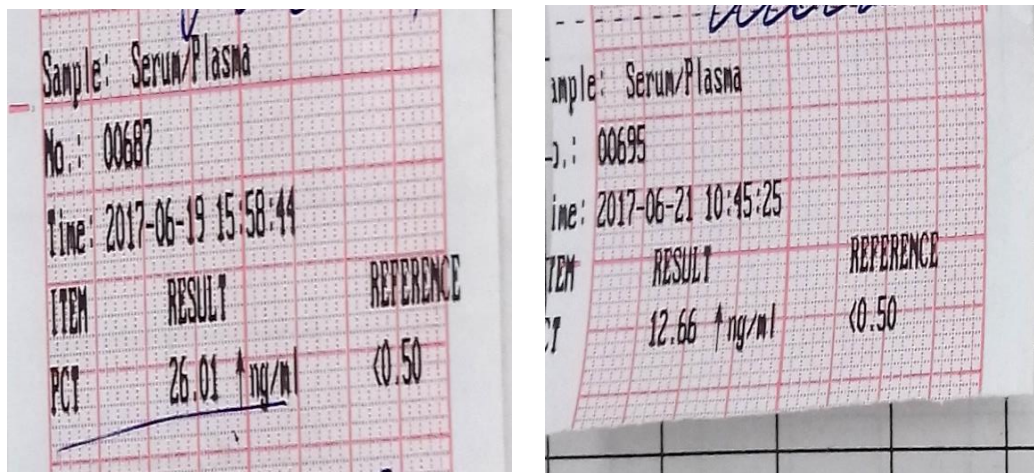
5. Penisul, în abcesul și flegmonul penian, în gangrene Fournier, în cavernită acută;
6. Testiculul, în orhite;
7. Epididimul, în epididimite;
8. Veziculele seminale, în spermatozistite;
9. Prostata, în prostatite acute;
10. Scrotul și perineul, în gangrena Fournier sau alte infecții acute ale pielii, de tip abces sau flegmon.

Rolul procalcitoninei în diagnosticul urosepsisului se rezumă la următoarele:

- PCT > 0,5 ng/ml – infecție sigură;
- PCT 0,5 - 2 ng/ml - risc moderat de progresie către infecție sistemică;
- PCT 2 - 10 ng/ml - risc înalt de progresie către infecție sistemică;
- PCT >10 ng/ml - sepsis sever sau șoc septic.

Strategia controlului sursei de infecție în urosepsis prevede drenarea unui abces, debridarea țesuturilor necrozate infectate, drenajul urinei, exereza de organ infectat. De câte ori este posibil, se preferă chirurgia minim invazivă celei deschise, riscurile operatorii suprapunându-se peste condiția biologică precară din sepsis. Intervențiile se vor practica de urgență, dar numai după reechilibrarea și stabilizarea bolnavului.

Antibioterapia intravenoasă se începe în primele ore, după recoltarea culturilor și după asigurarea suportului hemodinamic. Plasarea antibioterapiei pe poziția doi, ca și importanță, este explicată de faptul că administrarea antibioticului este însoțită de distrucție bacteriană, cu creșterea în sânge a nivelului componentelor peretelui bacterian, endotoxine, inductori de factori proinflamatori suplimentari. În consecință, în lipsa suportului hemodinamic, apare o agravare a stării pacientului, deși antibioticul ales a fost cel mai potrivit. Inițial se începe tratamentul empiric, de preferat, în asocieri, cu spectru larg (cefalosporine de generația III, fluorochinolone, carbapeneme, aminoglicozide), pentru a acoperi germenii prezumptivi (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*).



A

B

Figura 9. **Rezultatele testului la procalcitonină ale pacientului X., 57 ani, diagnosticat cu urosepsis pe fondal de nefrolitiază**

A – valorile procalcitoninei la internare

B – valorile procalcitoninei peste 72 ore, pe fondal de tratament antibacterian cu Imipinem (scăderea nivelului procalcitoninei cu 50% denotă cert dinamică pozitivă)

Tratamentul antibacterian se reajustează după 48-72 ore, pe baza datelor bacteriologice obținute între timp, scopul fiind utilizarea unui antibiotic cu spectru mai îngust. Această strategie poartă denumire de *deescalare a antibioterapiei*, menită pentru a preveni inducerea rezistenței microbiene, pentru a reduce toxicitatea și costurile. Dacă etiologia rămâne necunoscută, se continuă terapia inițială, stabilită empiric. Durata tratamentului este de regulă de 7-10 zile, ghidarea acesteia este în funcție de răspunsului clinic, declinul sindromului inflamator, inclusiv scăderea în dinamică a nivelurilor de procalcitonină (figura 9), negativarea hemoculturilor.

12. Procalcitonina în diagnosticul diferențial al infecțiilor virale și bacteriene

Rezultatele studiilor efectuate până la ora actuală confirmă faptul că sinteza procalcitoninei nu este indusă de afecțiunile virale. Drept exemplu servește studiul de Lorrot M. și colegii, care a inclus 274 de copii cu diverse boli virale: meningită enterovirală, encefalită virală, pneumonii prin virusul gripal, paragripal, adenovirus, virusul respirator sințital, hepatită virală, infecție cu

Herpes simplex virus. Ca rezultat, numai 16 copii (5,8%) au avut valorile PCT peste 1 ng/ml.

Conform Elefsiniotis I. și colegii, în hepatitele virale active valorile PCT oscilează între 0,5 și 1 ng/ml. Resch și colegii au descris rezultatele studiului a 31 de copii cu vârsta sub un an spitalizați cu bronșiolită cauzată de virusul respirator sințtial. În toate cazurile valorile PCT au fost sub 0,5 ng/ml.

O serie de studii din ultimii 10 ani au demonstrat utilitatea procalcitoninei în diferențierea între meningită bacteriană și viarlă, pneumonie bacteriană și virală. Rezultate importante au furnizat studiile retrospective ale epidemiilor cu SARS, virusul A (H1N1). Valorile PCT rareori au depășit 0,74 ng/ml, însă în caz de suprainfecție bacteriană PCT depășea, de regulă, 2 ng/ml. Aceste date sunt în concordanță cu rezultatele clinicii noastre: am observat că în cazuri de pneumonii prin virusul gripal A (H1N1) 2009 și suprainfecție bacteriană, valorile procalcitoninei sunt peste 2 ng/ml.

13. Procalcitonina în afecțiunile fungice sistemice

Problema frecventă a pacientului imunocompromis, cu spitalizări frecvente, a pacientului cu febră de etiologie neclară, este confirmarea sau infirmarea afecțiunii fungice sistemice, în primul rând, a *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* Datele cercetărilor științifice acumulate până la ora actuală sunt în favoarea faptului că infecțiile fungice severe induc sinteza procalcitoninei. Spre deosebire de sepsisul bacterian, valorile de vârf ale PCT apar la a 3-5-a zi de boală, uneori chiar și mai târziu și indică, de regulă, o micoză sistemică severă și/sau prognostic nefavorabil pentru pacient. În general, **dacă tratamentul antibacterian este fără succes și valorile procalcitoninei sunt constant crescute sau se măresc în dinamică, neapărat este nevoie de inclus în lista diagnostică suspiciunea la infecție fungică sistemică.**

Conform datelor lui Charles P. și colegii, care au studiat valorile procalcitoninei la pacienții cu candidemie, nivelurile PCT au variat de la 0,6 ng/ml până la 5,5 ng/ml. Este de menționat că terapia cu succes a infecției cu *Candida*, *Aspergillus* contribuie la micșorarea rapidă a nivelurilor plasmatiche ale PCT.

14. Procalcitonina în afecțiunile autoimune

Actualmente se cunoaște că sinteza procalcitoninei nu este indusă în majoritatea afecțiunilor autoimune. De aici reiese două aspecte importante vizavi de procalcitonina:

- 1) Poate fi sau nu folosită PCT în diagnosticul sepsisului la un pacient cu afecțiune autoimună, inclusiv pe fondal de tratament imunosupresiv;
- 2) Există sau nu afecțiuni autoimune (în afara stării septice) în care se înregistrează valori crescute ale PCT.

Răspunsul la aceste întrebări oferă o serie de studii efectuate pe pacienți cu granulomatoză Wegener, vasculită cu anticorpi anticitoplasmă neutrofilică (ANCA), polinagiită microscopică, sindromul Goodpasture, boala Still, artrită reumatoidă, sindromul Kawasaki, artrită juvenilă, lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, polimiozită, colită ulceroasă nespecifică, tiroidită autoimună, hepatită autoimună, colangită sclerozantă primară.

Referitor la prima întrebare, a fost demonstrat că chiar și pacienții ce beneficiază de tratament imunosupresiv, vor prezenta valori crescute ale procalcitoninei în caz de infecții severe și sepsis. Excepție constituie neutropenia severă (sub $0,5 \times 10^9/l$), în care inducerea sintezei procalcitoninei este micșorată cu 30-50% în comparație cu pacienții non-neutropenici. Prin urmare, procalcitonina poate fi folosită pentru diagnosticul sepsisului la pacienți cu afecțiuni autoimmune, inclusiv acei aflați sub tratament imunosupresiv.

Pe de altă parte, există câteva afecțiuni autoimmune, necomplicate cu stări septice, în care valorile PCT pot oscila între 1 și 2 ng/ml. La aceste excepții se referă:

- granulomatoza Wegener;
- vasculita cu anticorpi anticitoplasmă neutrofilică (ANCA);
- sindromul Goodpasture;
- sindromul Kawasaki;
- hepatita autoimună;
- colangita sclerozantă primară.

15. Procalcitonina în comparație cu alți biomarkeri ai inflamației sistemice

Termenul de biomarker, utilizat pentru prima dată în anul 1989, este definit în prezent, conform *Biomarkers Definitions Working Group*, ca „o caracteristică măsurată obiectiv și evaluată ca un indicator a unui proces biologic normal, patologic sau a unui răspuns farmacologic la o intervenție terapeutică” sau mai simplu ca „o măsură cuantificabilă a homeostaziei biologice care definește normalul creând astfel un cadru de referință pentru predicția sau detectarea anormalului”. Utilitatea clinică a unui biomarker este evaluată prin cuantificarea acurateții diagnostice. Aceasta este o măsură a sensibilității – capacitatea de a detecta o boală la pacienții la care boala există în mod real, a specificității – capacitatea de a exclude o boală la pacienții la care boala nu există, a predicției pozitive – doar pacienții care prezintă cu adevărat boala sunt detectați ca bolnavi, și a predicției negative – doar subiecții sănătoși care nu prezintă boala sunt identificați ca sănătoși. Raportul între numărul de pacienți la care boala este prezentă (sensibilitate) și numărul de pacienți la care aceasta este absentă (specificitate) definește raportul de probabilitate. Acest indicator evaluează mai fidel puterea discriminativă a unui test diagnostic.

Majoritatea markerilor inflamației sunt, în comparație cu procalcitonina, lipsiți de specificitate în diagnosticul sepsisului. În afară de semnele clinice și paraclinice (numărul de leucocite, coagulograma, lactatul), proteina C reactivă, IL-6, lipopolizaharida bacteriană au fost studiate intens ca și markeri ai sepsisului.

Proteina C reactivă este proteina de fază acută sintetizată în ficat în timpul infecțiilor și diferitor procese inflamatorii, un stimul important pentru sinteză fiind interleukina-6. Proteina C reactivă joacă un rol important în răspunsul imun, de exemplu, este opsonină pentru eliminarea bacteriilor. Nivelul acesteia peste 10 mg/l este sugestiv pentru infecție, începând cu concentrația de 40 mg/l poate fi suspectat diagnosticul de sepsis. Diagnosticul de sepsis sever și șoc septic se încadrează în valorile de la 200 până la 500 mg/l.

Există următoarele diferențe între proteina C reactivă (PCR) și procalcitonina:

1. Sinteza și eliminarea PCR sunt semnificativ mai lente comparativ cu PCT și alte citokine. De exemplu, după traumă/ intervenție chirurgicală nivelurile maxime ale PCR sunt atinse abia la a 2-3-a zi, revenind la

- normal peste câteva zile. Prin contrast, PCT descrește la sfârșitul primei zile postoperatorii (dacă, în general, a fost crescută);
2. Valorile PCR corelează mai slab cu progresarea infecției și severitatea sepsisului. De exemplu, conform unor studii, valorile PCR sunt crescute la pacienți în perioada postoperatorie sau după traumă în lipsa sepsisului;
 3. PCR este un marker sensibil al inflamației, dar nu este specific pentru infecția bacteriană, fiind considerabil crescut în bolile autoimune, infecțiile virale;
 4. Sinteza proteinei C reactive poate fi modificată semnificativ în caz de imunosupresie.

Cu toate acestea, proteina C reactivă este un marker frecvent folosit pentru a evalua severitatea răspunsului inflamator sistemic la infecție. Multe studii subliniază utilitatea acestui marker în practica clinică. Schroeder S. și colegii au studiat relația dintre nivelurile de TNF seric, IL-6, CRP și PCT și supraviețuirea pacienților și au constatat că doar nivelurile PCT și a IL-6 au avut valori diferite la supraviețuitori și pacienții decedați. Din acești doi parametri nivelurile serice ale PCT au semnificație de prognostic deoarece au fost semnificativ mai înalte la pacienții decedați decât la supraviețuitori pe tot parcursul bolii.

Oberhoffer M. și colegii au studiat 242 de pacienți, pe care i-au clasificat în funcție de evoluția procesului infecțios. Autorii au descoperit că posibilitatea markerilor de infecție cu privire la prognoză este cea mai înaltă pentru procalcitonina serică cu sensibilitate (proporția persoanelor ce suferă de boală și care vor avea rezultatul testului pozitiv) de 88% și valoare predictivă pozitivă (proporția persoanelor ce suferă de boală și care au rezultatul testului pozitiv) de 57%, bună - pentru proteina C reactivă (sensibilitate de 66% și valoare predictivă pozitivă de 51%) și posibilitate joasă pentru leucocite și temperatura corpului.

În studiul lui Brunkhorst F. și colegii, 185 de pacienți din terapie intensivă au fost împărțiți în 4 grupe: 17 pacienți cu SIRS, 61 - cu sepsis, 68 - cu sepsis sever și 39 de pacienți - cu șoc septic. La toți pacienții au fost determinate concentrațiile serice ale PCT, proteinei C reactive și numărul leucocitelor în sângele periferic. Valorile PCT au fost mai mari la pacienții cu șoc septic - 12,89 ng/ml. Pacienții cu sepsis sever au avut un nivel semnificativ mai înalt al PCT decât pacienții cu sepsis și SIRS (6,91 vs 0,53 și 0,41, respectiv). Nici proteina

C reactivă, nici numărul de leucocite în sângele periferic nu au aratat diferență semnificativă de niveluri între sepsis și sepsis sever.

Rintala și colegii, au măsurat nivelurile serice ale procalcitoninei, proteinei C-reactive, fosfolipazei A2 (PLA2), interleukinei-6 (IL-6), interleukinei -1 (IL-1) și TNF la 24 și 48 de ore după internare la 12 pacienți cu bacteriemie, la 11 pacienți cu infecție bacteriană fără bacteriemie și la 5 pacienți cu infecție virală. Nivelurile PCT, CRP, PLA2 și IL-6 au fost semnificativ mai mari în cazul sepsisului decât în alte grupuri la 24 și la 48 de ore, ceea ce nu a fost observat pentru TNF și IL-1.

Intr-un studiu realizat pe 246 de pacienți cu sepsis abdominal postoperator și 66 de pacienți din grupul de control au fost comparate nivelurile de PCT, TNF-alfa și IL-6. S-a constatat că dintre toți parametrii procalcitonina a corelat cel mai strâns cu dezvoltarea de complicații infecțioase și septice, în timp ce IL-6 și TNF-alfa au arătat niveluri constant ridicate după intervenție chirurgicală, chiar în absența unei infecții. De asemenea, are importanță faptul că TNF și IL-6 nu sunt disponibile în prezent pentru utilizarea diagnostică de rutină.

În studiul efectuat de Zomech și colegii, nivelurile de procalcitonină și proteina C reactivă au fost masurate în probele de sânge a 38 de copii internați cu febră de origine necunoscută sau cu diagnostic primar de sepsis. Ca rezultat, a fost stabilită corelația înaltă între nivelurile de procalcitonină și proteina C reactivă.

Rezultatele studiului efectuat de Ugarte și colegii diferă oarecum de rezultatele obținute în alte studii. La 205 de pacienți internați în secția de terapie intensivă (111 cu prezența infecției și 79 - fără infecție) a fost studiate valorile PCT ca și marker al infecției. Pentru determinarea nivelurilor proteinei C reactive și PCT au fost colectate probe de sânge zilnic, și congelate timp de 2 săptămâni. În acest studiu, PCT a avut o sensibilitate și specificitate mai mică decât proteina C reactivă. Cu toate acestea, studiul dat a demonstrat că asocierea diagnostică a PCT și proteinei C reactive crește specificitatea pentru infecție. Rezultate similare referitoare la semnificația diagnostică înaltă în caz de combinare a mai multor markeri au fost obținute, într-un studiu, în care s-au comparat nivelurile PCT cu factorul de necroză tumorală alfa (TNF-a) și interleukina-6.

Citokine - activarea excesivă și prelungită a macrofagelor și leucocitelor

determină sinteza și eliberarea crescută de citokine pro și antiinflamatorii incluzând interleukinele (IL) – 1, 6, 8, 10,12,18. Acest răspuns este precoce și precede cu câteva ore eliberarea proteinelor de fază acută (PCR) și leucocitoza, sugerând importanța identificării lor ca marker de diagnostic precoce în SIRS și sepsis postoperator. Dezavantajul este însă legat de timpul de înjumătățire scurt ceea ce poate determina rezultate fals negative.

Interleukina-6 (IL-6) este o citokină proinflamatorie, fiind sintetizată de diferite tipuri de celule, în special de monocitele sanguine și endoteliocite. Valorile IL-6 variază între 1-2 pg/ml (norma) până la 1000 pg/ml (sepsis și MODS). Sinteza IL-6 demarează rapid – peste câteva ore după stimularea celulelor sus-numite. Endotoxinele bacteriene și diferite citokine pot cauza direct producerea de IL-6, astfel în calitate de trigger pot servi infecțiile bacteriene, virale, procesele autoimune și traume. Descreșterea valorilor IL-6 este rapidă. Deci, IL-6 nu este un marker specific al infecției. Singura citokină cu sensibilitate și specificitate peste 90% pentru diagnosticul sepsisului este în prezent IL-12 dar rezultatele publicate sunt obținute doar în populația neonatală.

Endotoxina a fost studiată o perioadă îndelungată ca și posibil marker al sepsisului. Kituri pentru determinarea endotoxinei au fost elaborate în ultimii ani. Însă testul este greu de aplicat în practica de rutină, deoarece necesită sânge proaspăt și câteva analize consecutive în serie. Totuși, valorile endotoxinei corelează slab cu severitatea sepsisului.

D-dimerii sunt produși de degradare ai fibrinei reticulate. A fost dovedită o importantă interacțiune dintre mecanismele coagulării și cele inflamatorii în perioada de convalescență: infecția severă determină activarea procesului de coagulare. La pacienții cu infecții severe se atestă o hipercoagulare, fapt care determină majorarea la astfel de pacienți a D-dimerilor. Nivelurile ridicate ale acestui marker pot releva tromboza microvasculară sau remodelarea extracelulară cu fibrină în cadrul afecțiunilor pulmonare acute și cronice.

Receptorii triggerilor aflați pe celulele mieloide (TREM-1). Reprezintă imunoglobuline implicate în răspunsul inflamator, cresc în cazul proceselor infecțioase, dar nu și în condiții inflamatorii neinfecțioase precum psoriazis, colită ulcerativă și vasculită. TREM-1 este stimulat de către produsele microbiene și este exprimat pe suprafața neutrofilelor, monocitelor și macrofagilor în timpul răspunsului inflamator acut. Niveluri de STREM-1 (forma solubilă a TREM-1) s-au dovedit a fi crescute în lichidele de lavaj

bronhoalveolar la pacienții cu pneumonie, în plasma pacienților cu sepsis, în condensatul aerului expirat la pacienții cu pneumonii asociate ventilatorului.

Tejera A. și colegii au constatat că STREM-1 din serul sanguin este ridicat la pacienții cu pneumonie comunitară și că valoarea de prognostic a STREM-1 este independentă de vârstă, de alți markeri inflamatorii cum ar fi Interleukina-6 și de alimentație. De asemenea, ei au observat că pacienții cu STREM-1 crescut au un prognostic mai rezervat. La pacienții aflați la ventilație mecanică, STREM începe să crească cu 6 zile înainte de stabilirea diagnosticului de pneumonie asociată ventilatorului, având valori maxime cu 2 zile înainte de confirmarea radiologică.

Presepsina este prezentă în macrofage, monocite și granulocite, dar și în membranele acestor celule fiind responsabilă de transmiterea intracelulară a semnalului declanșat de prezența endotoxinelor. Frația sa solubilă, numită subtipul CD14 solubil sau presepsină, are niveluri plasmatiche crescute în infecții, fiind considerată de unii autori ca specific exprimată în sepsis.

Leptina - descoperirea acesteia în anul 1994, a revoluționat înțelegerea reglării hormonale a homeostaziei energetice și a schimbat esențial percepția țesutului adipos de la un organ de depozit la un organ endocrin activ, care secretă o serie de peptide bioactive (adipokine) precum și molecule inflamatorii și antiinflamatorii. Efectele leptinei asupra reglării homeostaziei imune sunt explicate de similitudinile structurale și funcționale cu familia de citokine cu lanț lung helicoidal din care fac parte IL-6 și citokinele înrudite IL-6, IL-11, IL-12, IL-13, onkostatina M și factorul de stimulare a coloniilor granulocitare. Leptina serică pare să aibă o corelație pozitivă cu procentul de masă grasă atât la

subiecții normali cât și la pacienții cu sepsis. În perioada postoperatorie imediată leptina pare să crească după unii autori având roluri în vindecarea plăgii chirurgicale, prevenirea suprainfecției postoperatorii, activarea hematopoezei. La pacienții septici, leptina plasmatică înregistrează valori crescute, stabilindu-se o corelație pozitivă între nivelele serice și supraviețuire.

Rezistina – nou biomarker corelat cu severitatea disfuncțiilor din sepsisul sever. Rezistina induce rezistența la insulină *in vitro* și funcționează ca citokina proinflamatorie. Nivelul său crește la valori mari în sepsis și este clar corelat cu severitatea evoluției și evaluarea prognosticului.

Adrenomedulina (ADM) reprezintă produsul final al preproadrenomedulinei. Aceasta are o perioadă de înjumătățire de 22 minute,

concentrația plasmatică normală a ADM este de 1-10 ng/ml. Determinarea ADM în circulația sanguină este dificilă, deoarece ADM se leagă imediat de receptori. Christ-Crain M. și colegii au constatat că nivelurile MR-pro-ADM (un fragment stabil, funcțional indiferent de degradarea ADM) cresc în funcție de severitatea pneumoniei comunitare. La fel, ADM este considerată ca un factor de prognostic în infecțiile bacteriene. De exemplu, a fost efectuat un studiu prospectiv la pacienții imunocompetenți cu pneumonie comunitară și s-a evaluat rolul prognostic al adrenomedulinei. S-a descoperit că ADM are o putere de predicție mare cu privire la complicațiile și mortalitatea în pneumoniile comunitare.

Copeptina (pre-pro-vasopresina). Este un peptid precursor al vasopresinei, fiind mai stabilă în circulație ca acesta. În același timp, copeptina reflectă, dar mai subtil comparativ cu cortizolul, nivelul de stres al individului. A fost propusă ca un marker de prognostic în stările acute. Astfel, rolul ei a fost demonstrat în sepsis, pneumonie, accidente vasculare cerebrale și alte boli acute.

În prezența infecției, concentrația vasopresinei în plasma sanguină crește semnificativ și corelează strâns cu posibilitatea survenirii evoluției clinice nefavorabile. Copeptina reflectă acest lucru în aceeași măsură ca și vasopresina, așa cum concentrația copeptinei este echimolară cu cea a vasopresinei.

Neopterina provine din degranularea guanozintrifosfatului și este sintetizată prin intermediul interferonului-gama produs de către monocitele stimulate. Neopterina este mai puțin specifică în infecțiile bacteriene decât procalcitonina. Niveluri crescute ale neopterinei pot fi prezente și în infecții virale, tumori sau alte afecțiuni non-bacteriene. Nivelurile plasmatiche ale neopterinei depind de funcția renală și de aceea utilizarea dozării neopterinei este limitată la pacienții din terapie intensivă ce prezintă sepsis și insuficiență multiplă de organe.

16. Rezultatele fals pozitive și fals negative în determinarea procalcitoninei

Una din probleme, cu care se confruntă identificarea biomarkerilor diagnostici, inclusiv a procalcitoninei, este faptul că un nou biomarker trebuie comparat cu o metodă clasică de diagnostic (standardul de aur). Pentru sepsis, care nu este un proces patologic definit *per se* și care asociază factori de răspuns ai gazdei și factori infecțioși, nu există până în prezent un standard diagnostic

comparabil. Limitările procalcitoninei, ca și oricărui alt biomarker, include rezultatele fals pozitive și fals negative.

Situațiile care determină rezultate fals pozitive și fals negative în testarea PCT (după Christ-Crain M.) sunt următoarele:

a) *Cazuri care dau rezultate fals pozitive* (nivelul PCT este superior normei, în absența infecției bacteriene):

- Nou-născuții în primele zile după naștere
- Sindromul de detresă respiratorie a adultului
- Acces de malarie provocat de *Plasmodium falciparum*
- Infecții fungice sistemice (candidoze, aspergiloze, etc)
- Traumatisme grave
- Intervenții chirurgicale
- Pacienții care au suportat transplant de organe
- Combustii severe, insolații
- Pneumonite
- Cancer medular al glandei tiroide, cancer pulmonar cu celule mici

b) *Cazuri care dau rezultate fals negative* (nivelul PCT este în normă în prezența infecției bacteriene)

- Primele ore ale infecției (dozarea precoce a PCT)
- Infecții localizate
- Endocardite subacute

De aici rezultă că valorile procalcitoninei trebuie întotdeauna interpretate în contextul clinic și microbiologic (în cazul, în care avem culturi pozitive). Având în vedere că atât pentru diagnostic cât și pentru prognostic este importantă dinamica procesului infecțios, determinările PCT trebuie să fie seriate, în special la pacienții cu persistența fenomenelor de sepsis sau atunci când se decide întreruperea antibioterapiei.

Concluzii

1. Procalcitonina este unul din principalii markeri biologici ai infecțiilor bacteriene severe și ai sepsisului. Reacțiile inflamatorii locale, infecțiile virale nu induc creșterea procalcitoninei sau induc doar concentrații plasmatică moderat crescute ale procalcitoninei.
2. Creșterea nivelurilor plasmatică ale procalcitoninei corelează cu creșterea severității sepsisului și apariției disfuncției de organ, indicând utilizarea procalcitoninei ca și marker prognostic.
3. Determinările seriate ale procalcitoninei corelează bine cu răspunsul la tratament, astfel încât nivelul procalcitoninei scade în cazul unui tratament antibiotic eficient și se menține ridicat în cazul eșecului terapeutic.
4. Algoritmii bazate pe valorile procalcitoninei sunt utile în ghidarea inițierii sau discontinuării terapiei antibiotice în cazul pacienților cu infecții de tract respirator superior și inferior, infecții postoperatorii și sepsis sever.

Teste de autoevaluare

Compartiment simplu (CS)

CS. 1. Sindromul de răspuns inflamator sistemic implică toate, **exceptând**:

- A. Febră $> 38^{\circ}$ C sau hipotermie $< 35,5^{\circ}$ C
- B. Tahicardie ≥ 90 pe minut
- C. Tahipnee > 20 respirații pe minut
- D. Apnee
- E. Leucocitoză $> 12 \times 10^9/l$ sau leucopenie $< 4 \times 10^9/l$.

CS. 2. La subiecții sănătoși valorile procalcitoninei sunt:

- A. 0,1-0,2 ng/ml
- B. 0,2-0,5 ng/ml
- C. Mai mici de 0,05 ng/ml
- D. 0,05-0,1 ng/ml
- E. 0,5-1,0 ng/ml.

CS. 3. Valorile procalcitoninei > 10 ng/ml la un pacient cu febră, hipotensiune, insuficiență multiplă de organe sunt sugestive pentru:

- A. Șoc cardiogen
- B. Șoc hipovolemic
- C. Șoc septic
- D. Detresă respiratorie acută
- E. Edem cerebral.

CS. 4. Una din indicațiile efectuării testului la procalcitonină este:

- A. Diagnosticul precoce al șocului cardiogen
- B. Diagnosticul precoce al sarcinii ectopice
- C. Diagnosticul precoce al sepsisului
- D. Diagnosticul precoce al cancerului pulmonar
- E. Diagnosticul precoce al hipotiroidiei.

CS. 5. Valorile procalcitoninei mai mari de 2 ng/ml în caz de pancreatită acută permit:

- A. Diferențierea pancreonecrozei sterile de pancreonecroză infectată
- B. Diferențierea pancreatitei acute de colecistită acută
- C. Diferențierea pancreatitei acute de tromboză mezenterică
- D. Diferențierea pancreatitei acute de ulcer duodenal perforant.
- E. Diferențierea pancreatitei acute de anevrism disecant al aortei abdominale.

Compartiment multiplu (CM)

CM. 6. Următoarele afirmații despre procalcitonină sunt adevărate:

- A. Concentrația PCT începe să crească peste 2-4 ore după introducerea endotoxinei bacteriene
- B. Timpul de înjumătățire a PCT în sânge reprezintă 25-35 ore
- C. IL-6 stimulează producerea PCT
- D. TNF α stimulează producerea PCT
- E. Este un marker al inflamației instabil comparativ cu citokinele.

CM. 7. Procalcitonina reprezintă:

- A. Un prohormon al calcitoninei
- B. Un polipeptid compus din 116 aminoacizi
- C. Un precursor al presepsinei
- D. Un polipeptid compus din 132 aminoacizi
- E. Un succesori al preprocalcitoninei.

CM. 8. Efecte sistemice produse de procalcitonină sunt următoarele:

- A. Modularea răspunsului citokinic
- B. Micșorarea tensiunii arteriale medii
- C. Micșorarea indicelui cardiac
- D. Creșterea pH sanguin
- E. Scăderea pH sanguin.

CM. 9. Sindromul insuficienței multiple de organe înglobează următoarele:

- A. Sindrom de detresă respiratorie acută
- B. Sindrom coronarian acut
- C. Șoc septic
- D. Insuficiența renală acută
- E. Edem cerebral.

CM. 10. Testul la procalcitonină este folosit pentru următoarele:

- A. Diferențierea meningitei bacteriene de meningită virală
- B. Diferențierea pneumoniei bacteriene de pneumonie virală
- C. Precizarea severității procesului septic
- D. Diferențierea astmului bronșic de bronhopneumopatie cronică obstructivă
- E. Diferențierea apendicitei acute de pancreatită acută.

Răspunsuri corecte

- 1. D**
- 2. C**
- 3. C**
- 4. C**
- 5. A**
- 6. A, B, C, D**
- 7. A, B**
- 8. A, B, C, E**
- 9. A, C, D, E**
- 10. A, B, C.**

Anexe

Anexa 1. Criteriile diagnostice ale sepsisului (conform Campaniei de Supraviețuire în Sepsis, 2012)

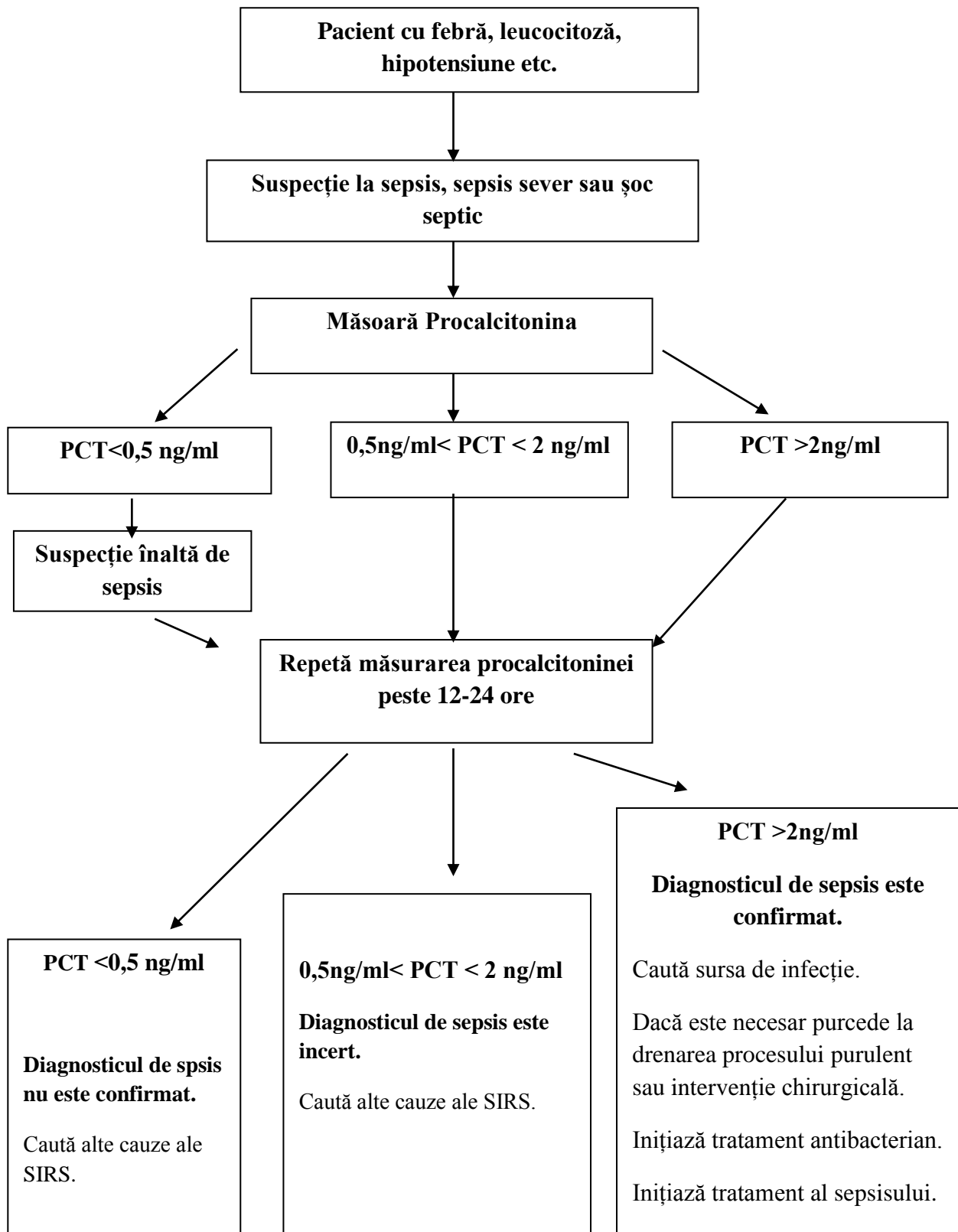
<i>Infecție documentată sau suspectată, plus prezența următoarelor:</i>
<p>A. <i>Variabile generale:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Febra > 38,3°C- Temperatura < 36°C- Frecvența contracțiilor cardiace > 90 pe minut, sau cu 2 deviații standard peste norma de vârstă- Tahipneea- Statutul mintal alterat- Edeme pronunțate sau balanța hidrică pozitivă (> 20ml/kg în 24 ore)- Hiperglicemia (glucosa plasmatică > 140 mg/dl sau > 7,7 mmol/l), în absența diabetului zaharat
<p>B. <i>Variabile inflamatorii:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Leucocitoza > 12x10⁹/l- Leucopenia < 4x10⁹/l- Numărul normal al leucocitelor, cu creșterea formelor imature peste 10%- Proteina C reactivă crescută mai mult de 2 deviații standard peste valoarea normală- Procalcitonina crescută mai mult de 2 deviații standard peste valoarea normală
<p>C. <i>Variabile hemodinamice:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Hipotensiunea arterială (TA sistolică < 90 mmHg, TA medie < 70 mmHg, sau scăderea TA sistolice > 40 mmHg la adulți sau cu 2 deviații stansard sub valorile de vârstă
<p>D. <i>Variabile ale disfuncției de organe:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Hipoxemia arterială (PaO₂/FiO₂<300)- Oliguria acută (diureza < 0,5 ml/kg/oră pe parcurs a cel puțin 2 ore, în pofida resuscitării adecvate cu fluide)- Creșterea creatininei > 0,5 mg/dl sau > 44,2 mkmol/l- Dereglări de coagulare (INR > 1,5 sau TTPA > 60 secunde)- Ileus (lipsa peristaltismului intestinal)- Trombocitopenia (< 100 x 10⁹/l)- Hiperbilirubinemia (bilirubina totală plasmatică > 4 mg/dl sau 70 mkmol/l)
<p>E. <i>Variabile legate cu perfuzia tisulară:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Hiperlactatemia > 1mmol/l- Scăderea reumplerei capilare

Anexa 2. Criteriile sepsisului sever (conform Campaniei de Supraviețuire în Sepsis, 2012)

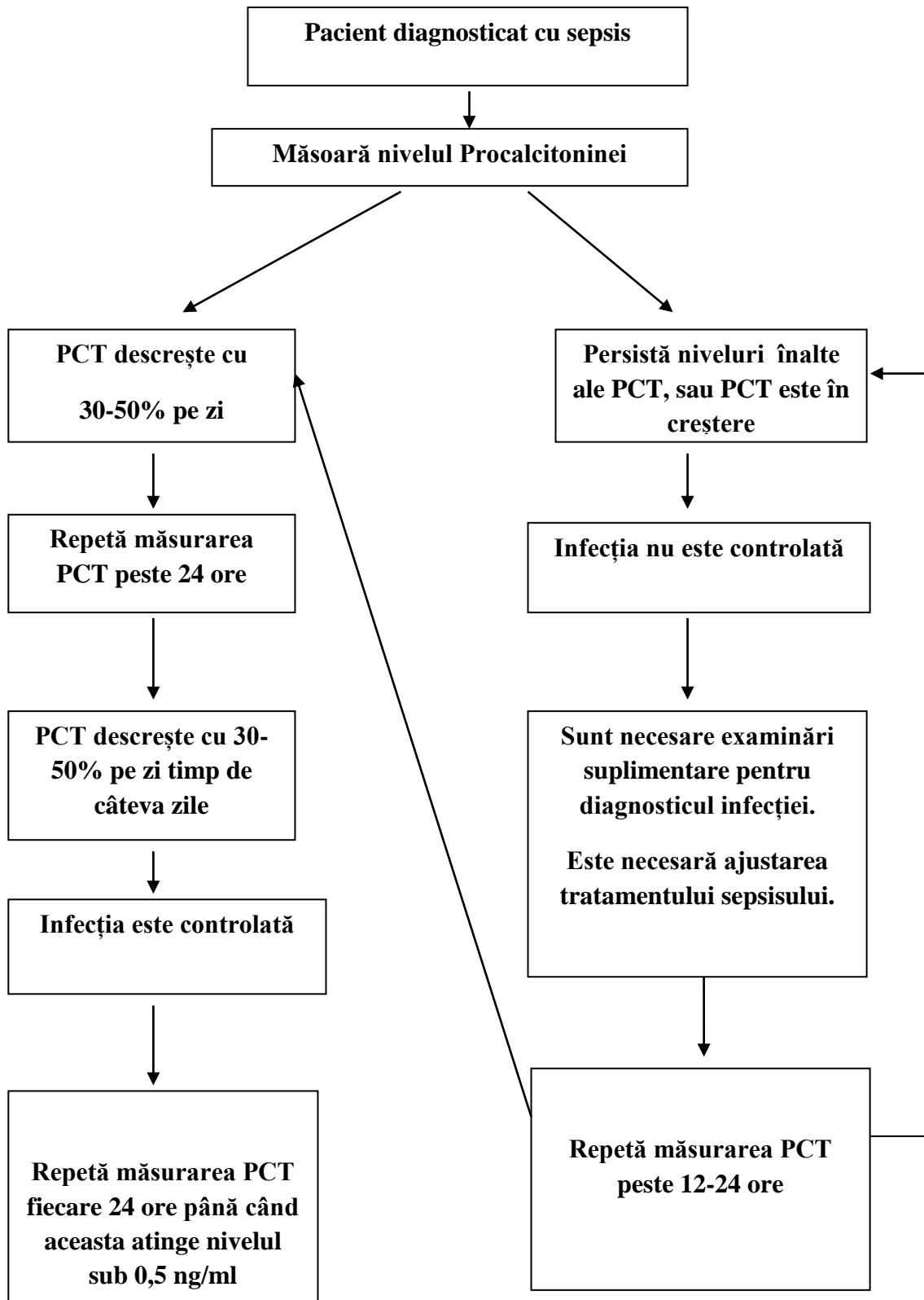
Definiție: *Sepsisul sever este hipoperfuzie tisulară sau disfuncție de organe indusă de sepsis, unele din cele listate mai jos fiind datorate infecției:*

- Hipotensiunea indusă de sepsis
- Hiperlactatemia
- Diureza < 0,5 mL/kg/oră pe parcurs a cel puțin 2 ore, în pofida resuscitării adecvate cu fluide)
- Injurie pulmonară acută cu $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ în absența pneumoniei ca și sursă de infecție
- Injurie pulmonară acută cu $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ în prezența pneumoniei ca și sursă de infecție
- Creatinina serică > 2,0 mg/dl (176,8 mkmol/L)
- Bilirubina serică > 2 mg/dl (34,2mkmol/L)
- Numărul de trombocite < $100 \times 10^9/l$
- Coagulopatia (international normalized ratio > 1,5)

Anexa 3. Algoritmul de interpretare a valorilor procalcitoninei la pacient suspect de sepsis (după Meisner M., 2010)



Anexa 4. **Monitorizarea pacientului septic cu ajutorul procalcitoninei**
(după Meisner M., 2010)



Anexa 5. Etapele tratamentului sepsisului (conform Campaniei de Supraviețuire în Sepsis, 2012)

1. Stabilirea unui acces vascular și inițierea unei reechilibrări electrolitice agresive
2. Stabilirea unor ținte de monitorizare cardio -vasculare și urinare
3. Antibioterapie
4. Controlul chirurgical al sursei de infecție
5. Tratamentul vasopresor
6. Tratamentul inotrop
7. Corticoterapia
8. Tratamentul cu Proteină C Activată Recombinantă Umană
9. Administrarea de produse de sânge
10. Ventilație mecanică
11. Sedare, analgezie și blocadă neuromusculară la cei ventilați
12. Controlul glicemiei
13. Controlul funcției renale
14. Profilaxia trombozei venoase profunde
15. Profilaxia ulcerului de stress
16. Oxigenoterapie
17. Protezarea funcțiilor organelor insuficiente
18. Tratarea acidozei, dacă $\text{pH} < 7,2$
- 19.19. Simptomatice.

Anexa 6. Scorul SOFA (Sequential (Sepsis-Related) Organ failure Assessment), pentru aprecierea disfuncției de organ în sepsis, acceptat de Consensul Sepsis-3 din anul 2016

Sistemul de organe/ organul afectat	Scorul, puncte				
	0	1	2	3	4
Respirator					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 cu suport ventilator	< 100 cu suport ventilator
Sistemul de agregare/ coagulare					
Trombocitele, X 10 ⁹ /l	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Ficatul					
Bilirubina, mg/dl (mkmol/l)	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
Sistemul cardio-vascular	Presiunea arterială medie ≥ 70 mmHg	Presiunea arterială medie <70 mmHg	Necesitatea administrării Dopaminei în doză mai mică de 5 mkg/kg/min, sau a Dobutaminei în orcare doză	Necesitatea administrării Dopaminei în doză de 5,1-15 mkg/kg/min, sau a Epinefrinei în doză ≤0,1 mkg/kg/min, sau a Norepinefrinei în doză ≤0,1 mkg/kg/min	Necesitatea administrării Dopaminei în doză >15 mkg/kg/min, sau a Epinefrinei în doză >0,1 mkg/kg/min, sau a Norepinefrinei în doză >0,1 mkg/kg/min
Sistemul nervos central					
Scorul Glasgow, puncte	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Sistemul reno-urinar					
Creatinina serică, mg/dl (mkmol/l)	< 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5,0 (440)
Diureza, ml în 24 ore				< 500	< 200

Anexa 7. Scara SAPS de apreciere a gravității stării pacientului și a prognosticului (după J. R. Le Gall et al., 1984)

Indicatorii/punctajul	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Vârsta, ani					<45	46-55	56-65	66-75	>75
Frecvența contracțiilor cardiace, pe minut	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<40
Tensiunea arterială sistolică, mmHg	>190		150-189		80-149		55-79		<55
Temperatura corpului, C°	>41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	<30,0
Frecvența respirațiilor, pe minut	>50	35-40		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Ventilația mecanică								Da	
Diureza (l/ 24 de ore)			>5,0 0	3,50-4,99	0,7-3,49		0,5-0,69	0,2-0,49	<0,2
Ureea serică, mmol/l	>55, 0	36-54,9	29-35,9	7,5-28,9	3,5-7,4	<3,5			
Leucocitoza, x 10⁹/l	>40, 0		20,0-39,9	15,0-19,9	3,0-14,9		1,0-2,9		<1,0
Glicemia, mmol/l	>44, 5	27,8 - 44,4		14,0-27,7	3,9-13,9		2,8-3,8	1,6-2,7	<1,6
Potasiul plasmatic, mmol/l	>7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Sodiul plasmatic, mmol/l	>18 0	161-179	156-160	151-155	130-150		120-129	110-119	<110
HCO₃ plasmatic, meq/l		>40, 0		30-39,9	20,0-29,9	10,0-19,9		5,0-9,9	<5,0
Scara Glasgow					13-15	10-12	7-9	4-6	3

Anexa 8. Indicațiile principale ale testului la procalcitonină

Etapele de diagnostic și tratament	Grupele de pacienți
Diagnosticul precoce al complicațiilor infecțioase	<ul style="list-style-type: none"> - Intervenții chirurgicale, - pacienții din secțiile terapie intensivă, inclusiv acei ce beneficiază de ventilația mecanică, - pacienții în perioada posttransplant, - - pacienții cu imunosupresie, neutropenie.
Diagnosticul pozitiv	Infecții bacteriene severe, sepsis, șoc septic
Diagnosticul diferențial	<ul style="list-style-type: none"> - -Febră de etiologie neclară, - afecțiuni de etiologie infecțioasă de afecțiuni non-infecțioase (sindrom de detresă respiratorie acută, pancreatită acută), - -afecțiuni virale de afecțiuni bacteriene (meningită), - -infecții bacteriene acute de afecțiuni autoimune, - - în perioada posttransplant - reacția de reject al transplantului de infecții bacteriene și fungice
Monitoizarea	<ul style="list-style-type: none"> - -Sepsis și șoc septic, - -eficacitatea tratamentului efectuat, - -aprecierea stării pacientului în dinamică
Prognosticul	Determinarea evoluției probabile a infecției bacteriene

Anexa 9. Cauzele principale ale febrei la pacienții din secțiile de terapie intensivă (după Saveliev V. S., Gelfand B. R., 2006)

Localizarea	Etiologia infecțioasă	Etiologia non-infecțioasă
Sistemul nervos central	Meningită Encefalită	Ictus ischemic, hemoragic, sindrom convulsiv
Sistemul cardiovascular	Endocardită Complicații ale cateterizării vaselor (tromboflebită, sepsis) Complicații după implantarea cardiostimulatorului și a cavafiltrelor	Sindrom postinfuzional Tromboza venelor profunde Infarct miocardic acut Vasculite
Aparatul respirator	Pneumonia Empiem pleural	Pneumonită chimică Tromboembolie a arterei pulmonare și infarct pulmonar Sindrom de detresă respiratorie acută în faza fibroproliferativă
Tractul gastrointestinal și cavitatea peritoneală	Abces intraabdominal Peritonită Colecistită/ colangită Diverticulită Hepatită virală Colită pseudomembranoasă	Hemoragie gastrointestinală Colecistită acalculoasă Hepatită toxică Pancreatită neinfectată Boală inflamatorie intestinală Colită ischemică
Aparatul renourinar	Uroinfecție, urosepsis	-
Aparatul osteoarticular	Osteomielită Artrită septică	Colagenoză Gută
Pielea și țesuturile moi	Flegmon Plagă infectată	Hematom Arsuri
Sistemul endocrin	-	Insuficiență a suprarenalelor Hipotiroidie/ tiroidită subacută
Altele	Sepsis Parotită Sinusită	Febră generată de medicamente Reacție posttransfuzională Embolie lipidică Tumori Sindrom de abțință în caz de etilism sau narcomanie

Bibliografie

1. Assicot M., Gendrel D. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341: 515-518.
2. Bereanu A., Kiss L., Porr P.-J., et al. Pancreatita acută severă. Date din literatura de specialitate. *Acta Medica Transilvanică* 2013; 2(2):136-138.
3. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
4. Bone R.C. Sepsis and complications: the clinical problem. *Crit. Care Med*. 1991; 22 (7): 8-11.
5. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 146-147.
6. Brunkhorst F.M., Wegscheider K., Forycky Z.E. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 148-152.
7. Burkhardt O., Ewig S., Haagen U., et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J*. 2010; 36(3): 601-7.
8. Brunkhost F.M., Wagner J. Identification of immune activation of infections origin by PCT- immunoreactivity indifferent body fluids. *Clin. Intensive Care*. 1996; 6: 352-357.
9. Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R., et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster randomized, single blinded interventional trial. *The Lancet* 2004; 363:600-607.
10. Charles P.E., Ladoire S., Aho S., et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis*. 2008; 8:38.
11. Chesney R.W., Mc Carron D.M., Haddad J.G., et al. Pathogenic mechanisms of the hypocalcemia of the staphylococcal toxic sock syndrome. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 576–85.
12. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin and pneumonia: Is it a useful marker? *Current Infectious Disease Reports*. 2007; 9 (3): 233-240.
13. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections –hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451–460.

14. Dandona P., Nix D., Wilson M.F., et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(6):1605-8.
15. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165-228.
16. Dumitraș T., Guțu-Bahov C., Matcovschi S., et al. ARDS in patients with 2009 H1N1 influenza: preliminary data. *European Respiratory Journal*, 2010, vol. 36, suppl. 54, p. 771s.
17. Dumitraș T., Matcovschi S., Guțu-Bahov C., et al. Etiologia și antibioticoterapia pneumoniilor comunitare severe la pacienții de vârstă tânără și medie. În: *Materialele celui de-al 21-lea Congres al Societății Române de Pneumologie (Revista Societății Române de Pneumologie). Sumar de abstracte.* București, 2010, nPP09-2.
18. Ewig S., Bauer T., Torres A. The pulmonary physician in critical care: nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002; 57: 366–371.
19. Gendrel D., Bohuon C. Procalcitonin as marker of bacterial infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19: 679-688.
20. Gendrel D., Raymond J., Coste J., et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(10): 875-881.
21. Gramm H.J., Lode H. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1995; 120 (14): 54-58.
22. Guțu-Bahov C., Cojocaru V., Cazacu Gh., et al. Evaluarea comparativă a conduitei perioperatorie a pacienților cardiaci supuși intervențiilor chirurgicale non-cardiace. *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, ed. XIV, vol. 4. Chișinău, 2013, p. 127-131.
23. Guțu-Bahov C., Pîrgari B., Borș M., et al. Particularitățile asistenței reanimatologice în tratamentul intensiv a pancreonecrozei și pancreatitei purulente. *Materialele Conferinței practico-științifice consacrate aniversării 30 ani de activitate a Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Municipal „Sfînta Treime”*. Chișinău, 2006, p. 144-145.
24. Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C., et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 6, and interleukin 8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396–402.

- 25.Hedlung M., Hansson L. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*, 2000; 28: 68-73.
- 26.Hotineanu V., Cojocaru V., Iliadi A., Borş M. Criterii de diagnostic și factorii de risc în dezvoltarea disfuncției multiple de organe în sepsisul chirurgical sever. *Jurnalul de Chirurgie* 2010, 6 (4), p. 444-448.
- 27.Ip M., Rainer T., Lee N. Value of serum procalcitonin, neopterin and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 59: 131-136.
- 28.Kocazeybek B., Kucukoglu S., Oner Y.A. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: Correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003, 49:76-84.
- 29.Kumar A., Haery C., Paladugu B., et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: Association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006, 193:251-258.
- 30.Lorrot M., Moulin F., Coste J., et al. Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon alpha in the differentiation between bacterial and viral infections. *Presse Med.* 2000; 29(3):128-134.
- 31.Luyt C.E., Guerin V., Combes A., et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48–53.
- 32.Matcovschi S., Dumitraș T., Guțu-Bahov C., et al. Dexametazon în tratamentul pneumoniilor comunitare severe. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, vol. 3, Probleme actuale în Medicina internă. Chișinău, 2012, p. 247-251.
- 33.Meisner M. Procalcitonin – Biochemistry and Clinical Diagnosis. Bremen, 2010, 125 p.
- 34.Meisner M., Palmaers T. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein plasma concentration at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit. Care. Med.* 2000; 3 (1): 45-50.
- 35.Menender R., Martinez R., Reyes S. Biomarkers improve mortality prediction diagnostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009; 64 (7): 587-591.

36. Mueller C., Christ-Crain M., Muller B., et al. What cardiologists do need to know about procalcitonin. *Clin Lab.* 2005; 51(1-2):1-4.
37. Munson E.L., Diekema D.J., Beekmann S.E, et al. Detection and treatment of bloodstream infection: Laboratory reporting and antimicrobial management. *J Clin Microbiol* 2003, 41:495-497.
38. Nobre V., Harbarth S., Graf J.D., et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177 (5):498-505.
39. Nylen E.S., Whang K.T. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (6): 1001-1006.
40. Oberhoffer M., Bigel M. PCT as immunological markers infection. *Brit. J. Anaesth.* 1996; 76: 352.
41. Oberhoffer M., Vogelsang H., Russwurm S. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin. Chem. Lab Med.* 1999; 37: 363-368.
42. Pundiche M., Sârbu V., Unc O., et al. Rolul Procalcitoninei în monitorizarea antibioterapiei la bolnavul septic chirurgical. *Chirurgia* 2012; 107 (1): 71-78.
43. Rangel-Frausto M.S., Pittet D., Costigan M., et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 117-123.
44. Reinhart K., Karzai W., Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1193-1200.
45. Rello J. Bench-to-bedside review: Therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Crit Care* 2005; 9: 259–265.
46. Ristescu I., Grigoraş I. Biomarkerii în diagnosticul precoce al sepsisului. *Jurnalul de Chirurgie (Iaşi)* 2012; 8 (2): 131-140.
47. Schleicher G.K., Herbert V., Brink A., et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J* 2005; 25: 688–692.
48. Schroeder S., Hochreiter M., Koehler T., et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394 (2): 221-6.

49. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011; 171 (15):1322-31.
50. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-810.
51. Stolz D., Smyrnios N., Eggimann P., et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J.* 2009; 34 (6):1364-75.
52. Tavares E., Maldonado R., Ojeda M.L., Minano F.J. Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005, 12:1085-1093.
53. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34:1996–2003.
54. Vincent J. L., Sakr Y., Sprung S.L., et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-354.
55. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker *Ann. Clin. Biochem.* 2001; 38: 483-493.
56. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. *Клин-лабор. Конс.* 2008; 6:46–52.
57. Калягин А., Антипова О., Григорьева Т. Прокальцитониновый тест в ревматологии. *Современная ревматология.* 2012, № 4, с. 57-60.
58. Сепсис в начале XXI века (под редакцией Савельева В.С., Гельфанда Б. Р.). Москва, 2006, 176 с.
59. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В., и др. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология.* 2013, N 5, с.11-17.