

PŮVODNÍ ČLÁNEK

Calprotectin a calgranulin C v krvi u polytraumatizovaných pacientů

Bartáková E.¹, Novotný P.², Blahutová M.³, Holub M.¹, Tyll T.²¹Klinika infekčních nemocí, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ústřední vojenská nemocnice²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ústřední vojenská nemocnice³Oddělení klinické biochemie, Ústřední vojenská nemocnice*Anest intenziv Med. 2018;29:193–200*

SOUHRN

Cíl studie: Sledování kinetiky calprotectinu a calgranulinu C v krvi u polytraumatizovaných pacientů, posouzení sérových koncentrací obou proteinů jako prediktorů nozokomiální infekce a srovnání sérových koncentrací calprotectinu a calgranulinu C s rutinními prozáněťovými faktory a skórovacími systémy.

Typ pracoviště: Pracoviště intenzivní medicíny fakultní nemocnice.

Typ studie: Monocentrická prospektivní studie.

Materiál a metoda: Do studie bylo zařazeno 25 pacientů s polytraumatem a 20 zdravých dobrovolníků. Pacientům byla odebrána krev při příjmu (1. den) a 3., 5. a 7. den hospitalizace a byla stanovena sérová koncentrace calprotectinu a calgranulinu C enzymoimunoanalyticky. Pacienti byli skórováni dle Injury Severity Score, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II a Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA). Z rutinních laboratorních parametrů byl stanoven počet leukocytů, C-reaktivní protein (CRP), prokalcitonin (PCT), glykemie, laktát. Dále byl sledován případný rozvoj nozokomiální infekce.

Výsledky: U polytraumatizovaných pacientů byly zjištěny signifikantní elevace sérové koncentrace calprotectinu a calgranulinu C oproti zdravým kontrolám po celou dobu sledování. Dále byla zjištěna pozitivní korelace mezi oběma proteiny a SOFA skóre 1. a 3. den hospitalizace. Calprotectin a calgranulin C pozitivně korelovaly 3. den s CRP a PCT a calprotectin koreloval s CRP i 5. den studie. Patrný byl trend nižší koncentrace calprotectinu a calgranulinu C u 10 pacientů s nozokomiální infekcí a u těchto nemocných byla pozorována 1., 3. a 5. den signifikantně vyšší glykemie oproti pacientům bez infekční komplikace (n = 8).

Závěr: Výsledky naznačují využití sérových koncentrací calprotectinu a calgranulinu C jako potencionálních biomarkerů polytraumatu.

KLÍČOVÁ SLOVA

polytrauma – calprotectin – calgranulin C – Sequential Organ Failure Assessment Scores – C-reaktivní protein – prokalcitonin

ABSTRACT

Bartáková E., Novotný P., Blahutová M., Holub M., Tyll T.: Serum concentrations of calprotectin and calgranulin C in polytrauma patients

Objective: To study the kinetics of calprotectin and calgranulin C in the serum of patients with polytrauma, to evaluate the serum levels of both the proteins as predictors of nosocomial infection (NI), and to compare calprotectin and calgranulin C with routine biomarkers and scoring systems.

Design: Monocentric, prospective, clinical study

Setting: University Hospital ICU

Materials and methods: The study included 25 polytrauma patients and 20 healthy volunteers. The blood specimens were collected on admission (day 1) and then on days 3, 5 and 7 of hospitalization. Concentrations of calprotectin and calgranulin C were determined by enzyme immunometric assay. Patients were scored with Injury Severity Score, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II a Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA). The white blood cell count and the serum concentrations of the C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), glucose and lactate were the measured routine biomarkers. Other parameters included length of ICU stay, duration of mechanical ventilation, antibiotic therapy and development of nosocomial infection.

Results: Significant elevations of the calprotectin and calgranulin C serum levels in trauma patients in comparison to healthy subjects were observed during the whole study period. Concentrations of both the proteins correlated positively with the

SOFA score on days 1 and 3, CRP and PCT on day 3; and calprotectin also correlated with CRP on day 5. A trend of low serum levels of calprotectin and calgranulin C was observed in patients with nosocomial infection (n=10). In addition, these patients had significantly higher glycaemia on days 1, 3 and 5 in comparison to patients without infectious complication (n=8).

Conclusions: The results suggest calprotectin and calgranulin C serum levels as suitable biomarkers of severe injury.

KEYWORDS

severe injury – calprotectin – calgranulin C – glycaemia – sequential organ failure assessment scores – C-reactive protein – procalcitonin

ÚVOD

Polytrauma je obvykle definováno jako kombinované poranění dvou a více tělesných systémů, kdy alespoň jedno z nich či jejich kombinace ohrožuje pacienta na životě. K hodnocení závažnosti poranění lze použít také anatomický skórovací systém ISS (Injury Severity Score). Tento skórovací systém nereflektuje patofyziologický obraz úrazu. Maximální skóre je 75, úrazy zhodnocené více než 15 až 25 body jsou označovány jako polytraumata (pozn.: hranice není jednotná, nejčastěji se používá $ISS \geq 16$ [1]). Podle údajů Světové zdravotnické organizace z roku 2016 jsou dopravní nehody nejčastější příčinou polytraumat moderní doby, na 8. místě z 10 nejčastějších příčin smrti. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky v datech o zemřelých z téhož roku uvádí vnější příčinu úmrtí (patří tam mj. i intoxikace) u 6,7 % mužů a 3,5 % žen. Ve skupině 15–45letých mužů a 15–30letých žen představují vnější příčiny dokonce hlavní důvod smrti. Mortalita spojená s traumatem má tři hlavní důvody [2]. Většina pacientů umírá okamžitě na poranění neslučitelné se životem či časné při neposkytnutí adekvátní léčby nebo vlivem nepříznivého vývoje zranění. U těchto dvou skupin pacientů byl v uplynulých dekáдах zaznamenán nezanedbatelný pokrok. Třetí příčinou smrti – pozdní mortalita (dny, týdny) – je multiorgánové selhání a sepsy. Je zřejmé, že marker predikující pozdní komplikace a umožňující včasnou léčbu bude mít zásadní klinický význam.

Při traumatu se z nekrotických buněk vyplavují tzv. molekulární vzorce asociované s poškozením (damage-associated molecular patterns, DAMPs), také nazývané jako alarminy. V extracelulárním prostoru se pak alarminy vážou na receptor pro produkty pokročilé glykace (receptor for advanced glycation end products, RAGE) a tzv. toll-like receptor 4 (TLR4), což vede ke stimulaci buněk imunitního systému a k následné produkci a sekreci celé řady cytokinů [3]. Mezi alarminy patří skupina S100 proteinů, které se fyziologicky podílejí na intracelulárním metabolismu vápenatých iontů a regulaci buněčné motility. Extracelulárně se tyto proteiny účastní adheze a migrace neutrofilních granulocytů, stimulují monocyty k sekreci cytokinů a mají antibakteriální a antiparazitární aktivitu. Ukazuje

se rovněž, že S100 proteiny mají i regenerační potenciál při hojení ran nebo reparaci jaterní tkáně [4]. Mezi nejvíce studované S100 proteiny patří calprotectin (S100A8/A9) a calgranulin C (S100A12), které se nalézají v cytoplazmě granulocytů, monocytů a makrofágů. Oba proteiny mají prozánětový efekt a byla popsána těsná korelace mezi jejich sérovou koncentrací a intenzitou zánětu [5].

Je dobře známo, že trauma je provázeno sterilním zánětem, jenž je charakteristický produkci prozánětových mediátorů, které se v klinické praxi využívají jako tzv. biomarkery. Pro monitoraci intenzity zánětu nebo pro včasné zachycení rozvoje komplikující infekce se jako rutinní biomarkery při polytraumatu využívá počet leukocytů a sérové hladiny C-reaktivního proteinu (CRP) a prokalcitoninu (PCT), a to i přes jejich limitace jako prediktorů závažnosti průběhu nebo léčebného výsledku [6–8]. Vzhledem k těmto limitacím je snaha najít biomarkery s lepší vypovídací hodnotou, přičemž v této souvislosti se jeví jako nadějně právě calprotectin a calgranulin C. Dosud bylo zjištěno, že hladiny calprotectinu v krvi jsou významně nižší u pacientů, kteří nepřežili tupé poranění, oproti přeživším [9]. V další studii byl pak pozorován pomalejší vzestup calprotectinu v krvi u pacientů s polytraumatem komplikovaným sekundární infekcí ve srovnání s poraněnými bez infekční komplikace [10]. Ačkoliv zvýšené hladiny calgranulinu C v krvi byly popsány u celé řady patologických stavů zahrnujících například juvenilní revmatoidní artritidu, plicní tuberkulózu či sepsi, kinetika tohoto proteinu po polytraumatu známa není [11–13].

Cílem studie proto bylo popsat kinetiku calprotectinu a calgranulinu C v krvi po polytraumatu, posoudit vztah sérových hladin obou proteinů k tíži poranění, rutinním biomarkerům i k rozvoji komplikující nozokomiální infekce.

SOUBOR A METODA

PACIENTI

Prospektivní monocentrická studie probíhala na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a byla schválena Etickou komisí Ústřední vojenské nemocnice, Vojenské fakultní nemocnice

Praha. Do studie byli zařazováni pacienti s diagnózou polytraumatu přijatí k hospitalizaci v období od listopadu 2015 do března 2017. Podmínkou zařazení do studie byla možnost odběru krevních vzorků do 24 hodin od přijetí, předpokládané přežití > 48 hodin, absence maligního onkologického onemocnění a dokumentované imunodeficiency. V daném období bylo zařazeno 25 pacientů. U všech pacientů bylo stanoveno skóre ISS, dále skóre Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) a u každého pacienta bylo vypočteno skóre Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) při příjmu a při odběrech krevního vzorku [14, 15]. Pacientům byly pro potřebu studie odebírány krevní vzorky při příjmu a poté 3., 5. a 7. den hospitalizace pro stanovení sérových koncentrací calprotectinu a calgranulinu C. V daných časových bodech byl zaznamenán absolutní počet leukocytů, sérová koncentrace CRP, PCT, glykemie a laktátu. Kontrolní skupina byla tvořena dvaceti zdravými dobrovolníky, kterým byl vzorek krve odebrán jednorázově. Základní charakteristika pacientů a kontrolní skupiny je uvedena v tab. 1.

Tab. 1 Základní charakteristika pacientů a kontrolní skupiny (hodnoceno pomocí Mannova-Whitneyova U testu, hladina významnosti $p < 0,05$)

Parametry	Polytrauma (n = 25)	Kontrolní skupina (n = 20)	p
věk (roky)	38 (19)	49 (23)	0,098
pohlaví (muž/žena)	19/6	15/5	0,081
délka hospitalizace na JIP (dny)	17 (14)	N/A	N/A
umělá plicní ventilace (hodiny)	208 (251)	N/A	N/A
ISS	36 (19)	N/A	N/A
APACHE II	24 (11)	N/A	N/A
SOFA při příjmu	7 (4)	N/A	N/A

Hodnoty vyjádřeny jako mediány (kvartilové rozpětí), JIP – jednotka intenzivní péče, ISS – Injury Severity Score, APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, N/A – Not Applicable

METODY

Calprotectin a calgranulin C

Krevní vzorky byly odebírány do zkumavek pro stanovení séra Vacutainer® (Becton Dickinson, Plymouth, Anglie) a do dvou hodin po odběru odstředěny při 2 500 G po dobu 10 minut při teplotě 20 °C. Supernatanty séra byly poté skladovány při -80 °C pro pozdější analýzu. Sérové koncentrace calprotectinu a calgranulinu C byly stanoveny z rozmrazených alikvot séra enzymoimunoanalyticky (ELISA) pomocí komerčně dostupných kitů (BioVendor – Laboratorní Medicína, a.s., Brno, Česká republika) podle protokolu výrobce. Analýza

proběhla na systému EVOLIS™ Microplate system (Stratec Biomedical Systems AG, Mnichov, Německo).

Krevní obraz a C-reaktivní protein

Parametry krevního obrazu a sérová koncentrace CRP byly stanoveny v rámci rutinního vyšetření v centrálních laboratořích nemocnice. K vyšetření krevního obrazu byl použit systém Analyzer XT-2000i system (Sysmex, Kóbe, Japonsko). Sérová koncentrace CRP byla stanovena komerční imunoturbidimetrickou esejí (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo) na modulárním analyzátoru Cobas® 8000 (Roche Diagnostics).

Prokalcitonin

Sérové koncentrace PCT byly stanoveny dodatečně po ukončení studie ze zmrazených alikvot sér za použití komerčního kitu (Roche Diagnostics) na modulárním analyzátoru Cobas® 8000 (Roche Diagnostics).

Laktát a glykemie

Vyšetření laktátu a glykemie bylo součástí rutinní diagnostiky za použití analyzátoru krevních plynů ABL800 Flex (Radiometer, Kodaň, Dánsko).

Statistická analýza dat

Ke statistickému zpracování dat byl použit software Statistica (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA). K porovnání skupin byl použit Mann-Whitney U test, hladina významnosti je při $p < 0,05$. Vztahy mezi získanými veličinami byly vypočteny použitím Spearmanových korelací, se statistickou významností při $p < 0,05$. Použití metod bylo konzultováno s certifikovaným biomedicínským statistikem (RNDr. Václavem Čapkem).

VÝSLEDKY

Kinetika calprotectinu a calgranulinu C u polytraumatizovaných pacientů.

Sérové koncentrace calprotectinu a calgranulinu C byly signifikantně vyšší ve všech časových bodech oproti kontrolní skupině. V čase oba proteiny naznačily vzestupný trend. Kinetika alarminů je znázorněna v grafu 1. Detailní výsledky stanovení obou proteinů a rutinních markerů zánětů u pacientů a kontrolní skupiny jsou uvedeny v tab. 2.

PREDIKCE ROZVOJE NOZOKOMIÁLNÍ INFEKCE

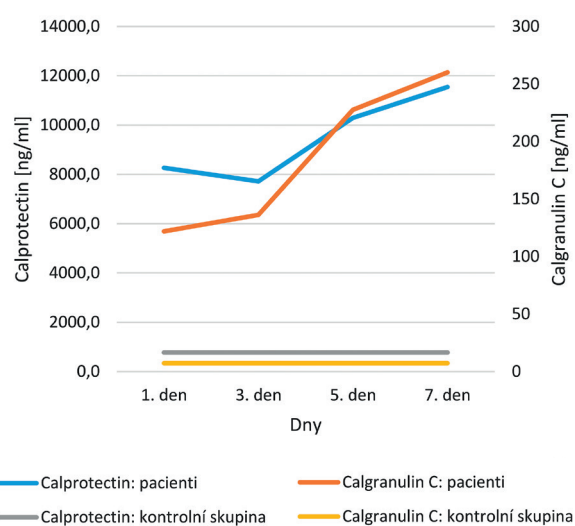
Ve skupině 25 polytraumatizovaných nemocných bylo 17 pacientů s infekčními komplikacemi. Z této skupiny pacientů jsme vyhodnotili data u 10 pacientů, u kterých došlo k rozvoji nozokomiální infekce (známky infekce > 48 hodin od příjmu)

PŮVODNÍ ČLÁNEK

Tab. 2 Vývoj sledovaných parametrů u všech pacientů a porovnání s kontrolními hodnotami

Parametry	Den 1	Den 3	Den 5	Den 7	Kontrolní hodnoty
SOFA	7 (4)	7 (4)	6 (4)	5 (4)	N/A
leukocyty ($\times 10^9/l$)	19,7 (11,1)*	10,2 (4,6)*	8,5 (4,6)*	9,4 (3,6)*	4,0 - 10,0
C-reaktivní protein (mg/l)	50,0 (93,0)*	203,0 (163,0)*	142,0 (160,0)*	107,0 (137,0)*	0,0 - 8,0
prokalcitonin ($\mu g/l$)	0,84 (2,30)*	1,26 (1,50)*	0,48 (0,74)*	0,29 (0,29)*	0,02 (0,00)
laktát (mmol/l)	3,3 (2,2)*	1,2 (0,6)	0,8 (0,5)	0,8 (0,3)	< 1,4
glykemie (mmol/l)	9,6 (2,7)*	8,0 (2,5)*	6,9 (1,8)*	6,8 (1,5)*	4,0-6,0
calprotectin (ng/ml)	8262,0 (9321,6)*	7718,0 (5615,1)*	10291,2 (4665,8)*	11545,5 (8513,7)*	772,5 (743,8)
calgranulin C (ng/ml)	121,9 (148,3)*	136,2 (182,6)*	227,5 (137,2)*	260,1 (152,0)*	7,29 (9,7)

Hodnoty vyjádřeny jako mediány (kvartilové rozpětí). *p < 0,05 oproti referenčním hodnotám nebo kontrolní skupině, N/A – Not Applicable, SOFA – Sequential Organ Failure Assessment



Graf 1 Kinetika alarminů u polytraumatizovaných pacientů

během prvních 7 dnů hospitalizace, a porovnali je s daty 8 pacientů bez infekčních komplikací. Pacienti, u kterých došlo k rozvoji nozokomiální

Tab. 3 Srovnání pacientů s nozokomiální infekcí a bez infekčních komplikací

Parametry	NI+ (n = 10)	NI- (n = 8)	p
věk (roky)	36,5 (54,0)	39,0 (51,0)	ns
délka hospitalizace na JIP (dny)	18,5 (27,0)	10,0 (14,0)	< 0,05
umělá plicní ventilace (hodiny)	296,5 (262,0)	40,0 (108,0)	< 0,05
ISS (body)	42,0 (57,0)	31,5 (26,0)	ns
APACHE II (body)	26,0 (9,0)	17,5 (24,0)	ns

Hodnoty jsou uvedeny jako mediány (kvartilové rozpětí). NI – nozokomiální infekce, ns – nesignifikanční rozdíl, JIP – jednotka intenzivní péče, ISS – Injury Severity Score, APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

infekce, měli významně delší dobu hospitalizace na jednotce intenzivní péče (JIP) a délku trvání umělé plicní ventilace. Sérové koncentrace calprotectinu a calgranulinu C se mezi oběma skupinami statisticky signifikantně nelišily, nicméně byl pozorován trend nižších koncentrací obou proteinů u pacientů s nozokomiální infekcí. Z rutinních parametrů byla u těchto nemocných 1., 3. a 5. den sledování statisticky významně vyšší hladina gly-

Tab. 4 Porovnání parametrů pacientů s nozokomiální infekcí a bez infekční komplikace

Parametry	Den 1	Den 3	Den 5	Den 7				
	NI+	NI-	NI+	NI-	NI+	NI-	NI+	NI-
SOFA (body)	9,0 (7,0)	6,0 (7,0)	8,0 (7,0)	4,0 (9,0)	6,5 (8,0)*	2,5 (6,0)	5,5 (7,0)*	1,5 (5,0)
leukocyty ($10 \times 9/l$)	20,35 (24,30)	13,80 (18,70)	12,10 (11,60)*	8,80 (7,40)	10,80 (3,40)*	6,00 (7,30)	11,05 (7,20)	8,20 (9,10)
C-reaktivní protein (mg/l)	40,50 (142,80)	73,50 (292,30)	165,50 (234,00)	214,50 (252,00)	143,50 (230,00)	158,50 (273,00)	145,00 (198,00)	94,50 (175,00)
prokalcitonin ($\mu g/l$)	1,24 (9,15)	0,40 (5,51)	1,18 (3,21)	1,10 (2,64)	0,50 (1,06)	0,50 (0,97)	0,44 (3,70)	0,30 (0,35)
laktát (mmol/l)	3,15 (6,10)	3,60 (3,70)	1,40 (1,30)	1,10 (1,70)	1,05 (0,80)	0,80 (0,70)	0,85 (0,70)	0,80 (0,60)
glykemie (mmol/l)	10,40 (8,40)*	9,00 (7,30)	8,75 (7,60)*	6,80 (6,10)	7,25 (7,80)*	5,90 (7,10)	7,35 (5,60)	6,50 (3,10)
calprotectin (ng/ml)	8083,65 (20508,60)	8820,20 (23645,70)	6666,20 (14688,70)	7798,70 (20267,90)	8594,95 (10653,20)	12335,10 (18248,60)	11949,95 (19099,00)	11898,00 (16044,00)
calgranulin C (ng/ml)	101,40 (290,64)	154,10 (576,79)	115,49 (307,90)	132,70 (578,70)	181,10 (258,80)	291,70 (434,90)	238,00 (461,70)	284,20 (478,90)

Hodnoty jsou uvedeny jako mediány (kvartilové rozpětí). NI – nozokomiální infekce, *p < 0,05 při srovnání mezi skupinami NI+ a NI- v daný den, SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

kemie. Ostatní sledovaná laboratorní vyšetření se významně nelišila. Hodnoty skórovacích systému ISS, APACHE II a SOFA se mezi oběma skupinami rovněž významně nelišily. Detailní výsledky jsou uvedeny v tab. 3 a 4.

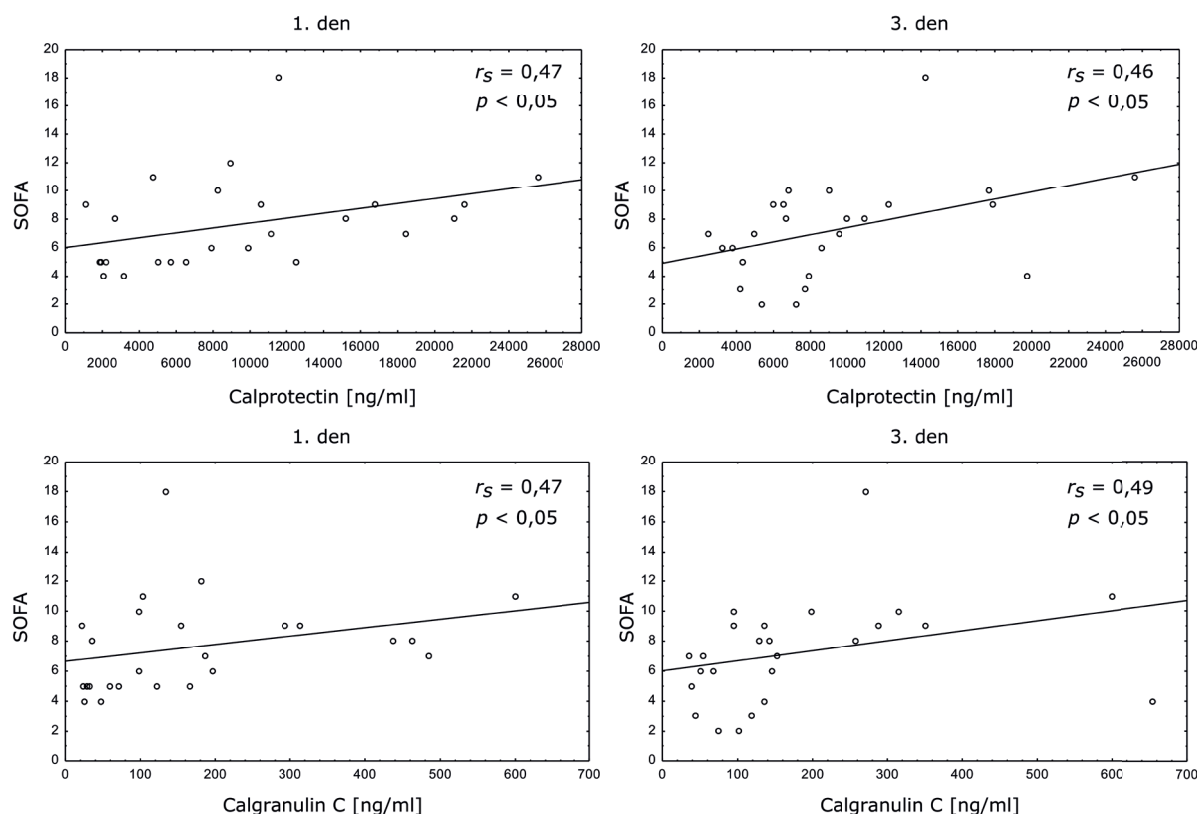
KORELACE SE SKÓROVACÍMI SYSTÉMY A RUTINNÍMI BIOMARKERY

Sérové koncentrace calprotectinu a calgranulinu C pozitivně korelovaly se SOFA skóre 1. a 3. den hospitalizace. Calprotectin pozitivně koreloval 3. den se sérovou koncentrací CRP ($r_s = 0,64$, $p < 0,05$) a PCT ($r_s = 0,55$, $p < 0,05$) a 5. den calprotectin pozitivně koreloval s CRP ($r_s = 0,44$, $p < 0,05$). Calgranulin C pozitivně koreloval 3. den hospitalizace s CRP ($r_s = 0,62$, $p < 0,05$) a PCT ($r_s = 0,51$, $p < 0,05$). V dalších měřeních nebyla nalezena statisticky signifikantní korelace s rutinními markery zánětu či SOFA skóre. Nebyla nalezena významná korelace mezi calprotectinem a calgranulinem C a skórovacími systémy ISS a APACHE II. Korelace calprotectinu a calgranulinu C se SOFA skóre jsou znázorněny na obrázku 1.

DISKUSE

V naší studii jsme u pacientů po polytraumatu pozorovali zvýšení sérových koncentrací calprotectinu a calgranulinu C, přičemž tyto zvýšené hladiny pozitivně korelovaly s CRP, PCT i skóre SOFA. Naznačen byl i trend nižších hladin obou sledovaných proteinů u pacientů s komplikující nozokomiální infekcí.

To, že byla zaznamenána korelace mezi koncentracemi sledovaných alarminů a SOFA, a naopak nebyla zjištěna u ISS a APACHE II, vyplývá pravděpodobně z charakteru použitých skórovacích systémů. Anatomický ISS hodnotí popisné postižení regionů těla být s přihlédnutím k jejich morfologické závažnosti. Nemůže tak „zachytit“ patofyziologický dopad traumatu na funkční orgánovou integritu. I vysoká hodnota ISS při mnohočetných méně závažných poraněních tak polytraumatismus fakticky znamenat nemusí. Porovnáme-li vývoj hodnot SOFA ve skupinách s nozokomiální infekcí a bez ní, zjistíme, že je v mediánu od počátku vyšší u pacientů, kteří infekci rozvinou, byť statistická významnost je průkazná až 5. den. Znovu tak můžeme pouze spekulovat, že polytrauma (ISS ≥ 16)



Obr. 1 Korelace calprotectinu a calgranulinu C se SOFA skóre

s orgánovou dysfunkcí (vyšší SOFA), tzn. s větším dopadem na organismus, představuje i vyšší riziko nozokomiální infekce. Skóre APACHE II bylo vytvořeno k predikci mortality pacientů v intenzivní péči a mělo by využívat hodnoty před zahájením péče. Parametry, se kterými kalkuluje, se nepřekrývají plně s hodnotami v SOFA (např. kalkulace oběhové podpory, počet krevních destiček). Hodnoty, které používáme, jsou také ovlivněny zahájenou přednemocniční léčbou. Snaha o vytvoření kombinovaného skórovacího systému, který by zahrnoval kritéria anatomická a fyziologická, trvá [16, 17].

Ve studii jsme pozorovali, že zvýšené sérové koncentrace calprotectinu a calgranulinu C byly velmi podobné mezi 1. a 3. dnem hospitalizace, ale následně se zvyšovaly od 5. do 7. dne po polytraumatu. Tato kinetika naznačuje, že zvýšení sérových koncentrací obou sledovaných alarminů v prvních 72 hodinách po polytraumatu je nejspíše odrazem tkáňového poškození, zatímco další zvyšování sérových koncentrací pozorované mezi 3. a 7. dnem po polytraumatu je velmi pravděpodobně již součástí celkové zánětové odpovědi. V této souvislosti je zajímavý pozorovaný trend nižších hladin calprotectinu i calgranulinu C u pacientů s nozokomiální infekcí. Stejný výsledek měla studie provedená u 38 pacientů se závažným tupým poraněním, u kterých rozvoj nozokomiální infekce provázelo pomalejší zvyšování sérových hladin calprotectinu a calgranulinu C v průběhu prvních 5 dnů hospitalizace ve srovnání s nemocnými bez infekční komplikace [10]. Vzhledem k tomu, že oba sledované alarminy hrají významnou roli při tkáňové reparaci, mohou jejich nižší hladiny signalizovat perzistující tkáňové poškození nebo zpomalené hojení, které mohou být důležitou predispozicí rozvoje sekundární (nozokomiální) infekce. Na druhou stranu toto pozorování je částečně v rozporu s předpokladem, že hyperaktivace buněk přirozené imunity (především neutrofilů a tkáňových makrofágů) je jedním z hlavních faktorů rozvoje infekčních komplikací po polytraumatu [18]. Je zajímavé, že se hladina calprotectinu příliš nezvyšuje ani po vzplanutí komplikující infekce, která se ve studii Jolyho et al. objevovala nejčastěji 4. den a v naší studii 5. den hospitalizace (data nejsou uvedena) [10]. Toto zjištění je v rozporu se studiemi u kriticky nemocných a pacientů po velkých chirurgických výkonech, u nichž bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací calprotectinu v souvislosti s rozvojem septických komplikací [19, 20]. Zdá se tedy, že pomalý vzestup calprotectinu v krvi po polytraumatu by mohl opravdu sloužit jako prediktor rozvoje nozokomiální infekce. Na doplnění je vhodné uvést, že u pacientů s nozokomiální

infekcí jsme pozorovali do 5. dne studie zvýšené glykemie. Tento nálezní odráží známý fakt, že pacienti s hyperglykemií po traumatu mají zvýšenou mortalitu, delší hospitalizaci na JIP a rovněž zvýšený výskyt nozokomiálních infekcí [21–23].

K dalším zajímavým pozorováním, která jsme v naší studii učinili, patří porovnání kinetiky calprotectinu a calgranulinu C v krvi s vývojem sérových koncentrací CRP a PCT, které spolu pozitivně korelují 3. den hospitalizace. Po 3. dnu hospitalizace tato korelace více méně mizí a rovněž kinetika rutinních a testovaných biomarkerů jde opačným směrem, tj. rutinní biomarkery klesají, zatímco sérové hladiny calprotectinu i calgranulinu C dále rostou. Kontinuální vzestup sérových koncentrací calprotectinu byl po polytraumatu již pozorován, a to v průběhu 5 až 7 dnů, po které byli polytraumatizovaní pacienti sledováni [10, 20]. Je třeba podotknout, že naše výsledky se odlišují pouze 3. den sledování, kdy je pozorovatelný mírný pokles sérové koncentrace calprotectinu. Pokud se týká kinetiky calgranulinu C v krvi po polytraumatu, porovnatelná data nejsou v odborné literatuře k dispozici. Jako určité srovnání tak může sloužit studie u pacientů po plánovaných operacích střeva, ve které byly pozorovány velmi podobné koncentrace calgranulinu C v krvi, které byly téměř stacionárně zvýšené první 3 dny po operačním výkonu [24]. V této studii sérové koncentrace calprotectinu i calgranulinu C pozitivně korelovaly i s 28denní délkou hospitalizace na JIP a hospitalizační mortalitou. Podobné korelace jsme u nemocných s polytraumatem sice nepozorovali, ale určitou podobností může být pozorovaná pozitivní korelace mezi skórem SOFA a sérovými koncentracemi obou sledovaných alarminů.

Prezentovaná studie má některé limitace, na které je třeba poukázat. Za prvé jde o její monocentrický a pilotní charakter, který vycházel z potřeby ověřit kinetiku a význam calprotectinu a calgranulinu C při sterilním zánětu. V rámci výzkumného projektu, jehož je prezentovaná práce součástí, jsme se primárně zaměřili na sérové hladiny calprotectinu i calgranulinu C po plánovaných chirurgických výkonech a při bakteriální sepsi. Skupina polytraumatizovaných byla vybrána jako specifický příklad sterilního traumatu, u něhož se dá předpokládat zásadní role DAMPs. Pilotní charakter naší studie a zařazení nemocných s polytraumatem jako kontrolní skupiny jsou tedy hlavním důvodem, proč je studovaná skupina nemocných relativně malá. Na druhou stranu i na této skupině polytraumatizovaných nemocných jsme si ověřili některá dřívější či velmi recentní pozorování jiných autorů, což podporuje spolu s dostupností rutinní eseye pro stanovení calprotectinu v séru a vhodnost zavedení tohoto biomarkeru v denní praxi [25].

ZÁVĚR

Naše výsledky podporují význam sérových hladin calprotectinu a calgranulinu C jako potenciálních biomarkerů tíže průběhu a rizika rozvoje infekčních komplikací polytraumat. Vzhledem k pilotnímu charakteru projektu je nutné předběžné závěry potvrdit na větším souboru polytraumatizovaných nemocných, ideálně s využitím nové turbidimetrické eseje pro rutinní detekci calprotectinu v séru.

LITERATURA

- Rau CS, Wu SC, Kuo PJ, et al. Polytrauma Defined by the New Berlin Definition: A Validation Test Based on Propensity-Score Matching Approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14. Epub 2017/09/11. doi: 10.3390/ijerph14091045.
- Stahel PF, Heyde CE, Wyrwich W, Ertel W. [Current concepts of polytrauma management: from ATLS to "damage control"]. *Orthopade*. 2005;34:823–836. doi: 10.1007/s00132-005-0842-5. PubMed PMID: 16078059.
- Saïd-Sadier N, Ojcius DM. Alarmins, inflammasomes and immunity. *Biomed J*. 2012;35:437–449. doi: 10.4103/2319-4170.104408.
- Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122:2711–2719. Epub 2012/08/01. doi: 10.1172/JCI62423.
- Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol*. 2007;81:28–37. Epub 2006/08/30. doi: 10.1189/jlb.0306170.
- Santucci CA, Purcell TB, Mejia C. Leukocytosis as a predictor of severe injury in blunt trauma. *West J Emerg Med*. 2008;9:81–85.
- Gosling P, Dickson GR. Serum c-reactive protein in patients with serious trauma. *Injury*. 1992;23:483–486.
- Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000;28:950–957.
- Wang J, Vodovotz Y, Fan L, et al. Injury-induced MRP8/MRP14 stimulates IP-10/CXCL10 in monocytes/macrophages. *FASEB J*. 2015;29(1):250–62. Epub 2014/10/23. doi: 10.1096/fj.14-255992.
- Joly P, Marshall JC, Tessier PA, et al. S100A8/A9 and sRAGE kinetic after polytrauma; an explorative observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25:114. Epub 2017/11/25. doi: 10.1186/s13049-017-0455-0.
- Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3924–3931. doi: 10.1002/art.24137.
- Berrocal-Almanza LC, Goyal S, Hussain A, et al. S100A12 is up-regulated in pulmonary tuberculosis and predicts the extent of alveolar infiltration on chest radiography: an observational study. *Sci Rep*. 2016;6:31798. Epub 2016/08/19. doi: 10.1038/srep31798.
- Ingels C, Derese I, Wouters PJ, et al. Soluble RAGE and the RAGE ligands HMGB1 and S100A12 in critical illness: impact of glycemic control with insulin and relation with clinical outcome. *Shock*. 2015;43:109–116. doi: 10.1097/SHK.0000000000000278.
- Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14:187–196.
- Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2008;8:181–185. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkn033.
- Butcher NE, Balogh ZJ. The practicality of including the systemic inflammatory response syndrome in the definition of polytrauma: experience of a level one trauma centre. *Injury*. 2013;44:12–17. Epub 2012/05/17. doi: 10.1016/j.injury.2012.04.019.
- Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *J Trauma*. 1987;27:370–378.
- Stoecklein VM, Osuka A, Lederer JA. Trauma equals danger--damage control by the immune system. *J Leukoc Biol*. 2012;92:539–551. Epub 2012/05/31. doi: 10.1189/jlb.0212072.
- Huang L, Li J, Han Y, et al. Serum Calprotectin Expression as a Diagnostic Marker for Sepsis in Postoperative Intensive Care Unit Patients. *J Interferon Cytokine Res*. 2016;36:607–616. Epub 2016/09/09. doi: 10.1089/jir.2016.0037.
- Jonsson N, Nilsen T, Gille-Johnson P, et al. Calprotectin as an early biomarker of bacterial infections in critically ill patients: an exploratory cohort assessment. *Crit Care Resusc*. 2017;19:205–213.
- Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, et al. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2004;56:1058–1062.
- Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;58:921–924.
- Rahmqvist M, Samuelsson A, Bastami S, Rutberg H. Direct health care costs and length of hospital stay related to health care-acquired infections in adult patients based on point prevalence measurements. *Am J Infect Control*. 2016;44:500–506. Epub 2016/03/14. doi: 10.1016/j.ajic.2016.01.035.
- Máca J, Burša F, Ševčík P, et al. Alarmins and Clinical Outcomes After Major Abdominal Surgery-A Prospective Study. *J Invest Surg*. 2017;30:152–161. Epub 2016/09/30. doi: 10.1080/08941939.2016.1231855.
- Nilsen T, Sunde K, Larsson A. A new turbidimetric immunoassay for serum calprotectin for fully automatized clinical analysers. *J Inflamm (Lond)*. 2015;12:45. Epub 2015/07/25. doi: 10.1186/s12950-015-0090-3.

Práce je původní, nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. Předběžné výsledky byly prezentovány formou posteru na Colours of Sepsis, Ostrava 2017.

PŮVODNÍ ČLÁNEK

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína.

Podíl autorů na vytvoření článku:

BE: pomáhala s přípravou vzorků pro analýzy, vyhodnocením dat a přípravou rukopisu.

NP: zařazoval a skóroval pacienty a připravil rukopis.

BM: prováděla laboratorní analýzy a připravovala část podkladů pro rukopis.

HM: je autorem designu studie a řešitelem projektu, z něhož byla studie financována, podílel se na přípravě rukopisu.

TT: podílel se na sběru dat a přípravě rukopisu.

Studie byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-30186A

a projekty institucionální podpory Univerzity Karlovy SVV 260 369 a ZR VO MO1012.

Projekt není evidován v databázi klinických hodnocení, podle stanoviska SÚKL nejde o klinické hodnocení.

Studie byla schválena 21. července 2014 Etickou komisí ÚVN-VFN pod jednacím číslem 108-44/4-2014/ÚVN.

Do redakce došlo dne 21. 6. 2018.

Do tisku přijato dne 6. 7. 2018.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Novotný, Ph.D.
pavel.novotny@uvn.cz

ZAJÍMAVOSTI Z LITERATURY

Horečka po spinálních traumatech

Gallagher MJ, Zouproli A, Phang I, et al. Markedly Derranged Injury Site Metabolism and Impaired Functional Recovery in Acute Spinal Cord Injury Patients with Fever. Crit Care Med. 2018;46:1150-1157.

Článek podrobně rozebírá a ilustruje, i formou barevných grafů, výsledky longitudinální studie u 44 pacientů (Londýn) s horečkou po spinálních traumatech. Věnuje hlavní pozornost lokálnímu metabolismu v intratekálním prostoru. Uvádí tlak v mozkomíšním prostoru po dobu 1767 hodin s připojením mikrodialyzačních dat po dobu 759 hodin. Připojuje se obdobná studie z Berlína u 33 pacientů, rovněž s hodnocením tělesné teploty > 37,5 °C.

Takto bylo po dobu jednoho týdne sledováno celkem 77 pacientů s výskytem tělesné teploty nad

37 °C ze spinálních ICU obou pracovišť. Hodnoceny byly: glykemie, laktátemie, hodnota pyruvátu, glutamátu, glycerolu. Jako významná se projevila $T > 38\text{ °C}$, která vede lokálně k metabolickým změnám: vyšší glykemii a vyšší laktátemii. Horečka v porovnání s normotermií rovněž zpomaluje zlepšování, které je méně příznivé po topograficky a anatomicky srovnatelných poraněních. Antipyretická medikace je v časně fázi oprávněná, má za cíl udržovat tělesnou teplotu jako normotermní nebo alespoň nižší než 38 °C, protože tím zmenšuje rozkolísání metabolismu.

Připravila doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc.
e-mail: jarmiladrabkova@gmail.com