

Przydatność oznaczenia PCT, IL-6 oraz CRP w prognozowaniu zakażenia wewnątrzowodniowego i stanu noworodka u ciężarnych z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych

Usefulness of PCT, IL-6, CRP measurement in the prediction of intraamniotic infection and newborn status in pregnant women with premature rupture of membranes

Kopyra Paweł, Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka, Drews Krzysztof

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp: Rozpoznawanie zakażenia wewnątrzowodniowego (IAI – intraamniotic infection) tylko w oparciu o obserwację kliniczną charakteryzuje się niską czułością i swoistością, stąd wiele badań podejmuje przydatność oznaczania poziomu prokalcytoniny (PCT - procalcitonin) oraz niektórych cytokin we krwi ciężarnej w prognozowaniu rozwoju IAI. Celem pracy była ocena przydatności pomiaru stężenia PCT, IL-6 (interleukin 6) oraz CRP (C-reactive protein) we krwi matki w przewidywaniu wystąpienia objawów IAI u matki i prognozowaniu stanu noworodka.

Materiał i metodyka: W surowicy krwi ciężarnych (46 kobiet z rozpoznaniem klinicznym przedwczesnym pęknięciem błon płodowych) oznaczano stężenie PCT metodą immunoluminometryczną, IL-6 metodą ELISA oraz CRP metodą turbidymetryczną. W celu zbadania przydatności markerów w predykcji zakażeń u noworodka oraz przedłużenia ciąży obliczono: czułość, swoistość, negatywną i pozytywną wartość prognostyczną oraz pole pod krzywą ROC (AROC – Area under Receive Operating Characteristic).

Wyniki: PCT prezentowała najwyższą wartość predykcyjną w odniesieniu do przewidywania wystąpienia objawów zakażenia u noworodka (AROC 0,647, punkt odcięcia - stężenie PCT 0,5 mg/dL). Najwyższą wartość predykcyjną dla IL-6 uzyskano w odniesieniu do prognozowania czasu przedłużenia ciąży do momentu porodu (AROC 0,690 dla 7 dni przedłużenia ciąży, punkt odcięcia - stężenie IL-6 7 pg/ml). Podczas analizy oznaczeń CRP najwyższą wartość predykcyjną uzyskano w odniesieniu do stanu noworodka wyrażonego punktacją w skali Apgar w 1 minucie życia (AROC 0,706, punkt odcięcia - stężenie CRP 20 mg/dL).

Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM
60-535 Poznań, ul. Polna 33
Tel. 061 8419613; fax. 061 8474651; e-mail: asm@data.pl

Otrzymano: 20.02.2010
Zaakceptowano do druku: 10.04.2010

Kopyra P, et al.

Wnioski: Badanie stężenia PCT i IL-6 w surowicy pozwala na identyfikację pacjentek, które prawdopodobnie urodzą noworodki z objawami ciężkiej infekcji. W przypadkach ciężkich postaci zakażenia użyteczność pomiaru PCT przewyższa dotychczas stosowane metody takie jak pomiar stężenia CRP. Badania potwierdziły użyteczność pomiaru stężenia IL-6 i CRP w przewidywaniu czasu upływającego od momentu wykonania badania do momentu porodu.

Słowa kluczowe: **przedwczesne pęknięcie błon płodowych / zakażenie wewnątrzrodniowe / stan noworodka / prokalcytonina / interleukina 6 / białko C-reaktywne /**

Summary

Introduction: The diagnosis of intraamniotic infection (IAI) is usually based on clinical signs and symptoms which are not always distinct and specific and may be problematic. Thus, a search for more sensitive markers, such as procalcitonin (PCT), and several cytokines in serum of pregnant women to predict IAI development, seems necessary. The goal of the study was to evaluate the usefulness of PCT, IL-6 (interleukin 6) and CRP (C-reactive protein) concentrations in prediction of IAI development and newborn status.

Material and methods: In serum of pregnant women (46 women with clinically diagnosed premature rupture of membranes) the concentrations of PCT was measured by immunolumimetric assay, of IL-6 by ELISA kit, and of CRP by turbidimetric methods. To investigate the usefulness of the markers in predicting newborn infections and pregnancy prolongation, we have calculated sensitivity, specificity, negative, positive prognostic value and the area under the ROC curve (AROC – Area under Receive Operating Characteristic).

Results: PCT has the highest predictive value in predicting clinical symptoms of IAI in newborns (AROC 0.647, cut point - PCT concentration 0.5mg/dL). The highest predictive value for IL-6 was obtained in predicting the time of pregnancy prolongation since the moment of the test to the delivery (AROC 0.690 for 7 days of pregnancy prolongation, cut point - IL-6 concentration 7pg/ml). During analysis of CRP, the highest predictive value was obtained in predicting the newborn status, evaluated by the Apgar score in the first minute of life (AROC 0.706, cut point - CRP concentration 20mg/dL).

Conclusions: Analysis of PCT and IL-6 concentrations in serum allows to identify women that are more likely to deliver newborns with symptoms of severe infection. In cases of severe infection, the usefulness of PCT measurement surpasses any currently used methods, such as CRP concentration measurement, for example. This investigation confirmed the usefulness of IL-6 and CRP measurement in predicting the duration of time from the examination to delivery.

Key words: **premature rupture of fetal membranes / intraamniotic infection / procalcitonin / interleukin 6 / C-reactive protein /**

Wstęp

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM – *premature rupture of membranes*) uznawane jest za najważniejszy czynnik ryzyka wystąpienia zakażenia wewnątrzrodniowego (IAI – *intraamniotic infection*). Ocenia się, że w 13-60% ciąży, w przebiegu których dochodzi do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych rozwija się IAI i aż w 2-13% dochodzi do infekcji u płodu [1, 2]. Od dawna wiadomo, że obecność IAI może prowadzić do poważnych konsekwencji u kobiety ciężarnej, płodu i noworodka. U ciężarnej są to: bakteriemia, zakażenie ran poporodowych, zaburzenie obkurczania macicy i wynikająca z tego zwiększona utrata krwi oraz wzrost prawdopodobieństwa ukończenia ciąży drogą cięcia cesarskiego. U ciężarnej istnieje również realne ryzyko rozwoju posocznicy i wstrząsu septycznego [1, 3]. U noworodka wystąpienie i rozwój IAI jest przyczyną porodu przedwczesnego, co następnie wiąże się ze wzrostem ryzyka powikłań związanych z wcześniactwem [2, 4] oraz powikłań związanych z bezpośrednim zakażeniem płodu, do których należą posocznica, zapalenie płuc, dysplazja oskrzelowo-płucna, mózgowe porażenie dziecięce, zespół zaburzeń oddychania, czy infekcje dróg moczowych [3, 5, 6, 7].

Zakażenie wewnątrzrodniowe może prowadzić również u płodu i noworodka do uogólnionej reakcji zapalnej (FIRS – *fetal inflammatory response syndrome*) [8, 9].

Przebieg reakcji FIRS wiąże się ze znacznym wzrostem poziomu cytokin prozapalnych, a szczególnie IL-1, IL-6, TNF-alfa we krwi oraz płynie mózgowo-rdzeniowym płodu. W procesie tym podkreślany jest wpływ jaki wywiera działanie cytokin prozapalnych na rozwijający się mózg noworodka, co może być z kolei czynnikiem wywołującym krwawienia dokomorowe, wodogłowie, i prowadzić do mózgowego porażenia dziecięcego [6, 10, 11]. W procesie tym prawdopodobnie znaczącą rolę odgrywa proagregacyjne działanie zarówno IL-6, jak i TNF-alfa [10]. Te właściwości wymienionych cytokin wpływają bezpośrednio neurotoksyczne na tkankę mózgową prowadząc do degeneracji macierzy białej mózgu. Reakcja FIRS u płodu, w połączeniu ze zwiększeniem poziomu IL-6 oraz TNF-alfa w płynie owodniowym i krwi płodu, może również powodować rozwój dysplazji oskrzelowo-płucnej noworodka [3]. Na skutek wzrostu stężenia IL-6 w reakcji zapalnej i przyspieszenia rozkładu surfaktantu następuje opóźnienie dojrzewania płuc płodu. Sytuację dodatkowo pogarsza fakt zmniejszenia syntezy surfaktantu przez toksyny bakteryjne oraz uszkodzenie receptorów dla glikokortykosteroidów zarówno endo- jak i egzogennych [1, 2, 12].

W przypadku PROM niejednokrotnie największym dylematem dla lekarza położnika jest decyzja czy kontynuować ciążę prowadząc jednocześnie badania laboratoryjne mające na celu wczesne wykrycie IAI czy też zakończyć jej przebieg, mając

Przydatność oznaczenia PCT, IL-6 oraz CRP w prognozowaniu zakażenia wewnątrzrodniowego...

do czynienia z istotnymi i trudnymi terapeutycznie zagadnieniami neonatologicznymi związanymi z wcześniactwem. Jednym z podstawowych czynników wpływających na podjęcie tej trudnej decyzji jest ocena dojrzałości płodu, prognozowanie możliwości wystąpienia IAI oraz prawdopodobnego stanu płodu i noworodka [3].

Stąd u ciężarnych z PROM dokonuje się wyboru między trzema zasadniczymi typami postępowania: zachowawczym, aktywnym i inwazyjnym. Wyniki opublikowanych badań co do skuteczności proponowanych schematów postępowania są sprzeczne [13]. Coraz powszechniej stosowany jest sposób postępowania przyjmowany zgodnie z zaleceniami ACOG z roku 2007, gdzie taktyka postępowania lekarskiego zależy przede wszystkim od czasu trwania ciąży [14]. Niejednokrotnie jednak w indywidualnych sytuacjach położniczych nie można stosować jednolitego schematu postępowania klinicznego. Dodatkowo rozpoznawanie IAI tylko w oparciu o objawy kliniczne obserwowane u ciężarnej cechuje się niską czułością i swoistością, stąd bardzo istotną rolę w tej diagnostyce odgrywa ocena wyników badań laboratoryjnych [3]. Wiele prac podejmuje celowość oznaczania poziomu prokalcytoniny oraz niektórych cytokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa) we krwi ciężarnej w prognozowaniu rozwoju IAI [15].

Cel pracy

Celem pracy była ocena przydatności pomiaru stężenia PCT, IL-6 oraz CRP w surowicy krwi matki w przewidywaniu wystąpienia objawów zakażenia wewnątrzrodniowego u matki i prognozowaniu stanu noworodka.

Materiały i metody

Pacjentki

Badania przeprowadzono w Klinice Perinatologii i Chorób Kobiecych UM w Poznaniu oraz w Oddziale Porodowym GPSK przy ulicy Polnej w Poznaniu. Do grupy badanej zakwalifikowano 46 ciężarnych kobiet (20 pierwiastek, 26 wieloródek) w wieku od 18 do 39 lat (średnia wieku 28,5±7,9 lat) z rozpoznaniem klinicznie przedwczesnym pęknięciem błon płodowych.

Wiek ciążowy w momencie stwierdzenia odpływania płynu owodniowego wynosił od 26 do 36 tygodni (średnio 30,0±4,5 tyg.). Przedwczesne pęknięcie błon płodowych rozpoznawano na podstawie odpływania płynu owodniowego podczas badania za pomocą wziernika, badania zmiany odczynu treści pochwy za pomocą papierka lakmusowego i/lub obecności komórek oranżowych w rozmazach na szkiełku oraz potwierdzano w badaniu ultrasonograficznym przez pomiar indeksu płynu owodniowego.

U wszystkich ciężarnych przeprowadzono szczegółowy wywiad medyczny. Wykluczono pacjentki, u których stwierdzono infekcje o pierwotnej lokalizacji innej niż układ rozrodczy, choroby układowe, potwierdzone ultrasonograficznie wady płodu, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu. Każda pacjentka została poinformowana o celu i zakresie badań i wyraziła zgodę na ich przeprowadzenie. Badania zostały również zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu nr 485/07.

Diagnostyka laboratoryjna

Od każdej kobiety w czasie do 12 godzin od potwierdzonego pęknięcia błon płodowych pobierano krew żylną celem wykonania standardowych analiz diagnostycznych.

Po odwirowaniu otrzymywano surowice, które przechowywano w temperaturze -70°C do czasu wykonania badań laboratoryjnych. U wszystkich pacjentek wykonano pomiar stężenia PCT metodą immunoluminometryczną z wykorzystaniem odczynników firmy Brahms. Stężenie IL-6 oznaczano za pomocą metody ELISA. Stężenie CRP w surowicy krwi analizowano z zastosowaniem metody turbidymetrycznej.

Analiza stanu noworodka

Po otrzymaniu wyników stężeń markerów w surowicy krwi ciężarnych badano zależności pomiędzy nimi, jak również stanem klinicznym i wystąpieniem objawów klinicznych IAI u noworodka. Rozwój IAI u noworodków każdorazowo potwierdzony był przez lekarzy neonatologów badaniami biochemicznymi (CRP, PCT), bakteriologicznymi (posiewy krwi lub moczu noworodka do 48 godzinach po porodzie, dodatkowo posiewy z dróg oddechowych i skóry) oraz radiologicznymi (RTG płuc). U każdego noworodka analizowano także ocenę w skali Apgar w 1 oraz 5 minucie życia, czas trwania hospitalizacji, wystąpienie zespołu zaburzeń oddychania u noworodka, wrodzonego zapalenia płuc, posocznicy oraz objawów innych infekcji.

Analiza statystyczna

Badanie normalności rozkładu przeprowadzono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Ponieważ rozkład badanych parametrów odbiegał od rozkładu normalnego, do porównania rozkładów w grupach wykorzystano test U Manna-Withneya. Cechy jakościowe badano przy użyciu testu chi-kwadrat, jako istotną statystycznie przyjęto wartość $p=0,05$. Obliczenia wykonano za pomocą programu STATISTICA v. 6.0. W celu zbadania przydatności markerów w predykcji zakażeń u noworodka oraz przedłużenia ciąży obliczono: czułość, swoistość, negatywną i pozytywną wartość prognostyczną oraz pole pod krzywą ROC (AROC – *Area under Receive Operating Characteristic*). Wartość AROC wynosząca 0,5 przyjmowano jako brak wartości diagnostycznej testu, wartość równą 1,0 jako doskonałą zdolność do podziału pacjentów na zdrowych i chorych. Wartość błędu standardowego AROC obliczano zgodnie z metodą Hanleya i MacNeila. Obliczenia wykonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Excel 2003 firmy Microsoft.

Wyniki

W przeprowadzonych badaniach ocena stężenia prokalcytoniny prezentowała najwyższą wartość predykcyjną w odniesieniu do przewidywania wystąpienia objawów zakażenia u noworodka (AROC 0,647, 95% P.U. 0,502-0,812). Na podstawie opracowanych krzywych ROC stwierdzono, że najlepszym punktem odcięcia dzielącym grupę badaną na pacjentki o wysokim i niskim ryzyku urodzenia zakażonego noworodka jest stężenie PCT 0,5mg/dL. Na uwagę zasługuje również fakt przydatności PCT w przewidywaniu niższej punktacji w skali Apgar w 1 minucie życia (AROC 0,642). Wartość predykcyjna PCT dla oceny Apgar w 5 minucie życia (AROC 0,614) oraz wydłużenia czasu hospitalizacji noworodka powyżej 7 dni (AROC 0,618) były nieco niższe. Niższe wartości predykcyjne PCT odnotowano również w odniesieniu do czasu przedłużenia ciąży. (Tabela I).

Najwyższą wartość predykcyjną dla IL-6 uzyskano w odniesieniu do przewidywania czasu przedłużenia ciąży do momentu urodzenia noworodka. Dla 7 dni AROC wynosiło 0,690 (95% P.U. 0,525-0,856). Dla 3 dni wartość AROC wynosiła 0,582 (95% P.U. 0,407-0,756).

Tabela I. Przydatność badania PCT w surowicy krwi ciężarnej w przewidywaniu stanu noworodka.

	AROC	SE (AROC)	95% P.U.
Zakażenie u noworodka	0,647*	±0,084*	0,502-0,812*
Hospitalizacja noworodka > 7 dni	0,618	±0,083	0,455-0,780
Hospitalizacja noworodka > 30 dni	0,536	±0,090	0,358-0,713
Apgar < 7 (1min)	0,642	±0,085	0,475-0,808
Apgar < 7 (5min)	0,614	±0,083	0,452-0,776
Przedłużenie ciąży do 24 h	0,563	±0,089	0,387-0,738
Przedłużenie ciąży do 3 dni	0,459	±0,088	0,287-0,631
Przedłużenie ciąży do 7 dni	0,593	±0,095	0,406-0,780

*- najwyższa wartość predykcyjna, AROC – Area under Receive Operating Characteristic

Tabela II. Przydatność badania IL-6 w surowicy krwi ciężarnej w przewidywaniu stanu noworodka.

	AROC	SE (AROC)	95% P.U.
Zakażenie u noworodka	0,572	±0,090	0,396-0,748
Hospitalizacja noworodka > 7 dni	0,444	±0,089	0,269-0,619
Hospitalizacja noworodka > 30 dni	0,451	±0,095	0,264-0,638
Apgar < 7 (1min)	0,637	±0,087	0,466-0,807
Apgar < 7 (5min)	0,581	±0,088	0,409-0,753
Przedłużenie ciąży do 24 h	0,649	±0,093	0,467-0,832
Przedłużenie ciąży do 3 dni	0,582	±0,089	0,407-0,756
Przedłużenie ciąży do 7 dni	0,690*	±0,084*	0,525-0,856*

*- najwyższa wartość predykcyjna, AROC – Area under Receive Operating Characteristic

Tabela III. Przydatność badania CRP w surowicy krwi ciężarnej w przewidywaniu stanu noworodka.

	AROC	SE (AROC)	95% P.U.
Zakażenie u noworodka	0,536	±0,086	0,366-0,705
Hospitalizacja noworodka > 7 dni	0,558	±0,089	0,383-0,732
Hospitalizacja noworodka > 30 dni	0,663	±0,083	0,499-0,826
Apgar < 7 (1min)	0,706*	±0,083*	0,543-0,869*
Apgar < 7 (5min)	0,607	±0,085	0,441-0,773
Przedłużenie ciąży do 24 h	0,520	±0,087	0,349-0,691
Przedłużenie ciąży do 3 dni	0,512	±0,087	0,341-0,683
Przedłużenie ciąży do 7 dni	0,470	±0,125	0,226-0,715

*- najwyższa wartość predykcyjna, AROC – Area under Receive Operating Characteristic

Dla 24 godzin wartość AROC była równa 0,649 (95% P.U. 0,467-0,832). Na podstawie wykresu stwierdzono, że najlepszym punktem odcięcia dzielącym grupę badaną na pacjentki o wysokim i niskim ryzyku porodu w ciągu 7 dni upływających od wykonania badania jest stężenie IL-6 wynoszące 7pg/ml. Stosunkowo dużą wartość AROC odnotowano również dla

punkcji w skali Apgar w 1 minucie życia – 0,637 (95% P.U. 0,466-0,807), podczas gdy dla punkcji w 5 minucie wartość AROC pozostawała niska (0,581, 95% P.U. 0,409-0,753).

Dla przewidywania wystąpienia objawów zakażenia u noworodka AROC wynosiło tylko 0,572 (95% P.U. 0,396-0,748). (Tabela II).

Przydatność oznaczenia PCT, IL-6 oraz CRP w prognozowaniu zakażenia wewnątrzrodniowego...

Podczas analizy oznaczeń CRP najwyższą wartość predykcyjną uzyskano w odniesieniu do stanu noworodka wyrażonego punktacją w skali Apgar w 1 minucie życia (AROC 0,706, 95% P.U. 0,543-0,869). Dla oceny w skali Apgar w 5 minucie życia wartość AROC wynosiła 0,607 (95% P.U. 0,441-0,773). Dla długości czasu hospitalizacji noworodka powyżej 30 dni wartość AROC była równa 0,663 (95% P.U. 0,499-0,826). Pozostałe wartości AROC dla czasu hospitalizacji noworodka powyżej 7 dni, dla kryterium przedłużenia ciąży do 24 godzin, 3 dni i 7 dni, wystąpienia zakażenia u noworodka pozostawały niższe. Za najlepszy punkt odcięcia dzielący grupę badaną na pacjentki o wysokim i niskim ryzyku urodzenia dziecka z punktacją Apgar poniżej 7 uznano stężenie CRP 20 mg/dL. (Tabela III).

Dyskusja

Jednoznaczne, kliniczne rozpoznanie pełnoobjawowego IAI u ciężarnej wymaga od położnika podjęcia decyzji szybkiego ukończenia ciąży. Jednak z uwagi na to, że objawy kliniczne IAI występują późno i są mało swoiste, stosowanie ich jako jedynego kryterium obecności zakażenia jest trudne [1]. Jednocześnie uniknięcie rozwoju infekcji u noworodka jest istotnym elementem działań współczesnej perinatologii. Stąd wiele badań skupia się na przydatności wartości predykcyjnych niektórych markerów biochemicznych wskazujących na rozwój zakażenia.

W powyższym badaniu otrzymane rezultaty potwierdziły większe ryzyko wystąpienia symptomów wrodzonego zakażenia u noworodka u kobiet ciężarnych, u których prezentowane stężenie PCT we krwi (metoda półilościowa i ilościowa) było wyższe od wartości 0,5ng/ml [3]. Obserwacje te sugerują przydatność wykorzystania oznaczania PCT w predykcji wystąpienia wrodzonego zakażenia u noworodka [16]. Prawdopodobnie podczas rozwoju IAI, jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych, następuje gwałtowny proces aktywacji ogólnoustrojowej reakcji zapalnej [17, 18, 19].

Niższe wartości PCT, w porównaniu do wartości typowych dla posocznicy lub zapalenia płuc o ciężkim przebiegu, świadczą o późniejszej i mniej nasilonej odpowiedzi organizmu na zakażenie rozwijające się wewnątrz macicy [20, 21].

Jednocześnie analiza wyników naszej pracy wykazała, że u noworodków matek, u których stężenie IL-6 we krwi przekraczało wartość 5,0pg/ml, częściej odnotowywano występowanie objawów wrodzonej infekcji w porównaniu do grupy gdzie stężenie IL-6 było mniejsze od tej wartości (różnica istotna statystycznie). Również ocena stężenia IL-6 za pomocą AROC sugeruje użyteczność właśnie takiej metody w przewidywaniu wystąpienia wrodzonej infekcji u dzieci [3]. Rezultaty te są podobne do wyników wcześniej opublikowanych badań. Stwierdzono wyższe stężenie IL-6 w grupie kobiet ciężarnych z potwierdzonymi klinicznymi objawami zakażenia wewnątrzmacicznego, gdzie jednocześnie w miarę przebiegu infekcji i czasu, jaki upłynął od pęknięcia błon płodowych, poziom IL-6 systematycznie wzrastał [22, 23, 24]. Porównywalne rezultaty badań uzyskali Murtha i wsp., którzy zaobserwowali podwyższone stężenie IL-6 we krwi kobiet z PROM i wykładnikami zakażenia wewnątrzrodniowego [25].

Odmienne natomiast wyniki uzyskał Torbe, który w swoich badaniach nie stwierdził różnicy statystycznie znamiennej w stężeniu badanych interleukin w korelacji z obecnością wrodzonej infekcji noworodka [26]. Taką samą zależność uzyskali Lencki

i wsp., którzy nie stwierdzili różnic w stężeniach IL-6 i IL-1 beta we krwi kobiet ciężarnych w zależności od obecności objawów klinicznych zakażenia wewnątrzmacicznego [27].

Na uwagę zasługuje również fakt, że w przeprowadzonych badaniach nie wykazano różnic statystycznie znamiennej w częstości pojawiania się infekcji wrodzonych u noworodków matek, u których wartość stężenia CRP we krwi wynosiła ponad 10mg/dL, w porównaniu do ciężarnych, u których stężenie CRP pozostawało poniżej tej normy [3]. Pozostaje więc trudnym zagadnieniem ocena przydatności oznaczeń CRP, powszechnie stosowana w praktyce klinicznej i mająca wpływ na podejmowane przez klinicystę decyzje, w przewidywaniu stanu noworodka [24, 28, 29].

Można jednak z dużym prawdopodobieństwem założyć, że w pewnym procencie przypadków, przy podwyższonym stężeniu CRP we krwi matki, włączona antybiotykoterapia oraz wcześniejsze ukończenie ciąży zapobiegło rozwojowi zakażenia u noworodka. Z drugiej jednak strony na końcowy wynik obserwacji klinicznej może wpływać fakt, że z uwagi na małą specyficzność CRP podejmowano decyzję o ukończeniu ciąży mimo braku zakażenia wewnątrzmacicznego [30, 31]. W powyższych badaniach na podstawie obliczenia wartości AROC stwierdzono jednak wyraźnie mniejszą użyteczność CRP w wykrywaniu IAI w porównaniu do PCT i TNF-alfa [3].

Podkreślić należy, że wartość użytkowa zastosowanych w powyższej pracy metod laboratoryjnego oznaczania stężenia cytokin oraz PCT jest niestety ograniczona z powodu wysokich kosztów badań [3]. W praktyce przydatną klinicznie może okazać się półilościowa metoda immunochromatograficzna oznaczania stężenia PCT. Metoda ta wymaga jedynie pobrania krwi i uzyskania osocza. Pomimo relatywnie wysokiego kosztu pojedynczego oznaczenia, podkreślenia wymaga brak konieczności stosowania sprzętu laboratoryjnego, niezwykle prosta procedura oznaczenia, otrzymanie wyniku w krótkim czasie (ok. 30 min.), którego odczytanie nie stwarza żadnych trudności [32, 33].

Podsumowując należy stwierdzić, że oznaczenie stężenia IL-6 i PCT w surowicy krwi matki wnoszą istotne informacje w diagnostyce IAI, ciągle jeszcze jednak nie wskazano „złotego standardu” czyli połączenia takich badań laboratoryjnych, które zdecydowanie jednoznacznie pozwoliłyby na potwierdzenie lub wykluczenie zakażenia wewnątrzrodniowego [34, 35, 36].

Trudne jest również zestawienie przydatności badanych markerów w predykcji wystąpienia IAI, gdyż niektóre z nich uważane są obecnie za standardowe oznaczenia w przypadku wystąpienia PROM, niektóre natomiast oznaczane są tylko w ramach badań naukowych. Znajduje to odbicie w decyzjach podejmowanych przez położnika-klinicystę [37, 38]. Przykładowo wysoki poziom CRP wpływa na przyspieszenie decyzji o zakończeniu ciąży, co wpływa na wynik korelacji stężenia CRP i czasu przedłużenia ciąży. Natomiast oznaczenia IL-6, TNF-alfa, IL-1 nie są rutynowo przeprowadzane i nie mają żadnego znaczenia przy podejmowaniu decyzji co do dalszego postępowania klinicznego w danym przypadku [3].

Z uwagi na kompleksowe i złożone procesy, które zachodzą w odpowiedzi zapalnej i rozwoju IAI oraz na specyficzną lokalizację tej infekcji wydaje się, że prawdopodobieństwo wskazania takiego markera jest niewielkie. Należy wnioskować, że wykonywane badania laboratoryjne muszą być kompatybilne z obserwacją objawów klinicznych [39].

Nie należy rezygnować z wykorzystywanych dotychczas badań takich jak pomiar CRP, leukocytozy oraz rozmazu krwi obwodowej ale w przypadkach trudnych diagnostycznie uzupełniać je, w miarę możliwości, o pomiar stężenia IL-6 oraz PCT. Wielokrotne powtarzane badania stężenia poszczególnych markerów mogą okazać się potrzebne i celowe w ocenie efektywności stosowanej antybiotykoterapii, jednak potwierdzenie tej tezy wymaga dalszych badań [3].

Wnioski

1. Badanie stężenia PCT i IL-6 w surowicy pozwala na identyfikację pacjentek, które prawdopodobnie urodzą noworodki z objawami ciężkiej infekcji.
2. W przypadkach ciężkich postaci zakażenia użyteczność pomiaru PCT przewyższa dotychczas stosowane metody takie jak pomiar stężenia CRP.
3. Badania potwierdziły użyteczność pomiaru stężenia IL-6 i CRP w przewidywaniu czasu upływającego od momentu wykonania badania do momentu porodu.

**Praca finansowana ze środków pieniężnych grantu
N 406 061 31/2330.**

Piśmiennictwo

1. Romero R, Espinoza E, Goncalves L, [et al.]. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007, 25, 21-39.
2. Goldenberg R, Hauth J, Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000, 342, 1500-1507.
3. Kopyra P. Ocena przydatności badania stężenia prokalcytoniny, interleukiny 1, interleukiny 6 oraz TNF alfa w diagnostyce zakażeń wewnątrzodrodnowych. *Rozprawa doktorska.* Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego: Poznań, 2008.
4. Dudley D. Preterm labor: an intra-uterine inflammatory response syndrome? *J Reprod. Immunol.* 1997, 36, 93-109.
5. Menon R, Fortunato S. Fetal membrane inflammatory cytokines: a switching mechanism between the preterm premature rupture of the membranes and preterm labor pathways. *J Perinat Med.* 2004, 32, 391-399.
6. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med.* 2006, 34, 5-12.
7. Gotsch F, Romero R, Kusanovic J, [et al.]. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007, 50, 652-683.
8. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, [et al.]. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatal.* 2002, 7, 259-274.
9. Lee S, Romero R, Jung H, [et al.]. The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 294 e 1-6.
10. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in preterm newborn. *Pediatr Res.* 1997, 42, 1-8.
11. Yoon B, Romero R, Park J, [et al.]. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182, 675-681.
12. Romero R, Erez O, Espinoza J. Intrauterine infection, preterm labor, and cytokines. *J Soc Gynecol Investig.* 2005, 12, 463-465.
13. Gravett M, Adams K, Sadowsky D, [et al.]. Immunomodulators plus antibiotics delay preterm delivery after experimental intraamniotic infection in a nonhuman primate model. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 518.e 1-8.
14. ACOG practice bulletin. No 80. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007, 109, 1007-1019.
15. Sadowsky D, Adams K, Gravett M, [et al.]. Preterm labor is induced by intraamniotic infusions of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate model. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 1578-1589.
16. Kordek A, Giedrys-Kalemba S, Nikodemski T, [et al.]. Procalcitonin as a marker of perinatal infection in newborn - preliminary data. *Ginekol Pol.* 2002, 73, 727-731. Polish.
17. Kawczyński P, Piotrowski A. Procalcitonin and C-reactive protein as a markers of neonatal sepsis. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 439-444. Polish.
18. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, [et al.]. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med.* 2003, 31, 1737-1741.
19. Castelli G, Pognani C, Meisner M, [et al.]. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004, 8, 234-242.
20. Kordek A, Torb  A, Czajka R. Maternal venous procalcitonin levels do not correlate with umbilical cord blood and venous blood concentrations in the neonate. *J Perinat Med.* 2006, 34, 462-465.
21. Torbe A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm.* 2007, 2007, 35782.
22. von Minckwitz G, Grischke E, Schwab S, [et al.]. Predictive value of serum interleukin-6 and 8 levels in preterm labor or rupture of the membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000, 79, 667-672.
23. Coleman M, Keelan J, McCowan L, [et al.]. Predicting preterm delivery: comparison of cervicovaginal interleukin (IL)-1 b, IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and cervical dilatation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001, 95, 154-158.
24. Santana Reyes C, Garcia-Mu oz F, Reyes D, [et al.]. Role of cytokines (interleukin-1 beta, 6, 8, tumor necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2003, 92, 221-227.
25. Murtha A, Greig P, Jimmerson C, [et al.]. Maternal serum interleukin-6 concentration as a marker for impending preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1998, 91, 161-164.
26. Torbe A. Ocena stężeń cytokin i prokalcytoniny w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, w osoczu krwi i w płynie owodniowym w ciąży powikłanej porodem przedwczesnym *Rozprawa habilitacyjna.* Pomorska Akademia Medyczna: Szczecin, 2003.
27. Lencki S, Maciulla M, Eglinton G. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994, 170, 1345-1351.
28. Yoon B, Romero R, Shim J, [et al.]. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003, 14, 85-90.
29. Shim S, Romero R, Jun J, [et al.]. C-reactive protein concentration in vaginal fluid as a marker for intra-amniotic inflammation/infection in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005, 18, 417-422.
30. Laborada G, Rego M, Jain A, [et al.]. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2003, 20, 491-501.
31. Rey C, Los Arcos M, Concha A, [et al.]. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007, 33, 477-484.
32. Mussap M, Degrandi R, Cataldi L, [et al.]. Biochemical markers for the early assessment of neonatal sepsis: the role of procalcitonin. *J Chemother.* 2007, 19, Suppl 2, 35-38.
33. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem.* 2001, 38, 483-493.
34. 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, 875-881.
35. Blommendahl J, Janas M, Laine S, [et al.]. Comparison of Procalcitonin with CRP and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2002, 34, 620-622.
36. Kazimierzak I, Korzeniewski J, Gryboś M. Ocena zagrożenia zakażeniem wrodzonym u noworodków w oparciu o wartości cytokin: IL-1 beta, IL-6 i TNF alfa w surowicy krwi i płynie owodniowym ciężarnych oraz we krwi  epowinowej noworodków. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 297-302.
37. Hebisch G, Grauaug A, Neumaier-Wagner P, [et al.]. The relationship between cervical dilatation, interleukin-6 and interleukin-8 during term labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001, 80, 840-848.
38. Shobokshi A, Shaarawy M. Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002, 79, 209-215.
39. Shim S, Romero R, Hong J, [et al.]. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 1339-1345.