

Ocena skuteczności leczenia chirurgicznego pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdza poprzez obserwację zmian wybranych markerów stanu zapalnego w okresie pooperacyjnym



Assessment of the surgical treatment of patients with infective endocarditis through observation of alterations in selected inflammatory markers in the postoperative period

Stanisław Ostrowski¹, Dariusz Nowak², Anna Marcinkiewicz³, Marek Kasielski⁴, Radosław Zwoliński¹, Ryszard Jaszewski¹

¹Klinika Kardiochirurgii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Zakład Fizjologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Studentka V roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Zakład Nauczania Podstaw Medycyny Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2011; 8 (2): 183–190

Streszczenie

Wstęp: Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) pozostaje chorobą o wysokiej zapadalności i śmiertelności. Interpretacja powszechnie ocenianych w monitorowaniu leczenia markerów zapalnych pozostaje problematyczna. Białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein* – CRP) podlega wpływom wielu niespecyficznych stanów, choć jego wartość rokownicza została udowodniona przez niektórych badaczy. Leukocytoza (ang. *white blood cells* – WBC) czy odczyn Biernackiego (ang. *erythrocyte sedimentation rate* – ESR) nie wykazują tak znacznej dynamiki zmian. Natomiast prokalcytonina (ang. *procalcitonin* – PCT) to marker powszechnie stosowany w ocenie zaawansowania bakteriemii.

Cel pracy: Ocena udziału leczenia operacyjnego w procesie zdrowienia pacjenta z IZW oraz prognostycznej wartości wybranych markerów stanu zapalnego – CRP, WBC, ESR, PCT.

Materiał i metody: W ciągu 2007 i 2008 r. w Klinice Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi operowanych było 20 pacjentów z rozpoznaniem IZW. Wykonywano implantację sztucznych zastawek, zabiegi naprawcze zastawek oraz wymianę zainfekowanej sztucznej zastawki. W trakcie hospitalizacji u pacjentów oceniano wartości markerów zapalnych oraz dokonywano wnikliwych obserwacji stanu klinicznego.

Wyniki: W badanej populacji tylko jeden przypadek IZW związany był ze sztuczną zastawką. W 3. dobie zaobserwowano znaczne zwiększenie markerów zapalnych, których stężenie, począwszy od tego punktu kontrolnego, zaczęło się stopniowo zmniejszać. Zanotowano istotną różnicę między wartościami przedoperacyjnymi a wartościami markerów zapalnych po 3 tygodniach od zabiegu.

Abstract

Background: Infective endocarditis (IE) remains an entity with significant incidence and mortality. Although common inflammatory markers are used in the treatment monitoring, their clinical interpretation continues to be troublesome. In spite of being influenced by many non-specific states, the prognostic value of C-reactive protein (CRP) was proved by some researchers. Leukocytosis (WBC) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) do not have such a dynamic character of alterations. However, procalcitonin (PCT) is commonly used in bacteraemia assessment.

Aim of the study: To evaluate participation of surgery in the recovery process and establish the prognostic value of inflammatory markers CRP, WBC, ESR, PCT.

Material and methods: Over the years 2007 and 2008 in the Clinic of Cardiac Surgery of the Medical University of Lodz there were 20 patients operated on for infective endocarditis. Implantations of prosthetic valves, reconstructive surgery of valves and replacement of the infected prosthetic valve were conducted. During hospitalization inflammatory markers were controlled. Patients' clinical condition was carefully observed.

Results: From the assessed group of patients only one case was connected with a prosthetic valve. On the 3rd day significant elevation of parameters was observed. From that point they started to decrease. The important difference between the value prior to operation and after 3 weeks of postoperative antibiotic therapy was noted for all markers.

Conclusion: None of the observed inflammatory parameters seemed to be significantly more valuable than the others in assessing the postoperative risk of complications.

Adres do korespondencji: dr n. med. Stanisław Ostrowski, Klinika Kardiochirurgii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, tel./faks +48 42 633 15 58, e-mail: stanislaw.ostrowski@umed.lodz.pl

Wnioski: Żaden z badanych markerów stanu zapalnego nie wydawał się mieć przewagi nad pozostałymi w ocenie ryzyka pooperacyjnych komplikacji.

Słowa kluczowe: infekcyjne zapalenie wsierdza, sztuczna zastawka, stan kliniczny, markery zapalne.

Wstęp

Nadal trwa poszukiwanie laboratoryjnego parametru odzwierciedlającego bieżący stan kliniczny pacjenta i rzeczywisty postęp procesu zdrowienia, a jednocześnie mającego wartość prognostyczną. Od dawna sugerowano znaczenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) w ocenie ryzyka powikłań kardiologicznych po operacjach na sercu, jednak wielu badaczy nie potwierdziło jego wartości predykcyjnej [1]. Z drugiej strony, przez wielu udokumentowana została wartość prognostyczna CRP co do zdarzeń sercowo-naczyniowych i zwiększonego ryzyka powikłań u pacjentów poddawanych przeszłokórnej implantacji stentu (ang. *percutaneous coronary interventions* – PCI) czy po przebytych zawale [2, 3]. Jako marker wysoce nieswoisty, podlegający wpływom wielu niespecyficznym czynników, ma ograniczone zastosowanie. Dysfunkcja nerek, choroby autoimmunologiczne i wiele innych stanów decydują o znaczących zmianach jego stężenia. Głównym stymulatorem do produkcji CRP są cytokiny – interleukina pierwsza (IL-1), IL-6 czy czynnik martwicy guza alfa (ang. *tumor necrosis factor alpha* – TNF- α) [4]. Białko to wytwarzane jest nie tylko przez komórki wątroby czy adipocyty, co tłumaczy zresztą zwiększenie jego stężenia w otyłości. Niezwykle istotna jest także jego lokalna synteza [5]. Jest elementem mechanizmów obronnych organizmu, ale odgrywa także negatywną rolę w procesie uszkodzania tkanek w miejscu toczącego się zapalenia [2]. Zwiększenie jego stężenia wyprzedza zwiększenie stężeń pozostałych markerów stanu zapalnego, jak odczynu Biernackiego (ang. *erythrocyte sedimentation rate* – ESR) czy leukocytozy (ang. *white blood cells* – WBC), a niekiedy nawet wystąpienie samych objawów, co doskonale obrazuje jego czułość [6]. Mając krótki okres półtrwania (19 godz.), podlega znacznie gwałtowniejszym zmianom niż ESR czy WBC. Istotnie, obserwuje się nagle zwiększenie stężenia WBC w stanach zapalnych, jednak z czasem dzieje się to kosztem rezerw organizmu, o czym należy pamiętać, monitorując dalej pacjenta. Chociaż WBC pozostaje złotym standardem odzwierciedlającym wydolność obronną organizmu, podkreśla się jej brak swoistości [7]. Odczyn Biernackiego nadal dostarczać może cennych danych w kwestii paraproteinemii. Jednym z nowszych markerów jest prokalcytonina (ang. *procalcitonin* – PCT) o znacznych implikacjach klinicznych. Jej stężenie koreluje bowiem nie tylko z ciężkością bakteriemii i jej zaawansowaniem, ale także z obrazem klinicznym pacjenta. Produkowana jest przez makrofagi i monocyty wątroby, komórki neuroendokrynne płuc i jelit oraz różne populacje leukocytów. Niezwykle istotny jest fakt, że jej wartości nie ulegają zwiększeniu w wyniku urazów, zabiegów chirurgicznych, infekcji wirusowych, zakażeń dróg moczowych czy cho-

Key words: infective endocarditis, prosthetic valve, clinical condition, inflammatory markers.

rób autoimmunologicznych [8, 9]. Autorzy donoszą jednak o zwiększeniu jej stężenia w rozległych zabiegach, w tym kardiochirurgicznych [8]. Nie stwierdzono również stymulującego wpływu PCT na produkcję cytokin czy tlenu azotu [10], co mogłoby być istotne w podtrzymywaniu procesu zapalnego. Jedynym pewnym czynnikiem stymulującym jej produkcję jest toksemia bakteryjna [7].

Infekcyjne zapalenie wsierdza (IZW) to choroba sprawiająca wciąż znaczne problemy diagnostyczne i obciążona wysoką śmiertelnością rzędu 15–60% [11, 12]. Klinicznie może ujawniać się w bardzo nietypowy sposób, a nawet imitować inne schorzenia [13]. Przybiera postać od dysfunkcji zastawek aż po niewydolność serca. Może rozwinąć się posocznica. Do obrazu choroby należą również incydenty zatorowe czy ropnie w obrębie serca. Typowe dla obrazu IZW sztucznej zastawki są przecieki okołozastawkowe. Wegetacje najczęściej lokalizują się na zastawkach mitralnej lub aortalnej. Coraz silniejszy nacisk kładzie się na obserwowaną na przestrzeni lat ewolucję tej jednostki chorobowej. Infekcyjne zapalenie wsierdza coraz częściej ma związek z wcześniej przebytymi procedurami medycznymi, szczególnie implantacją zastawki. Według najnowszych wytycznych, zwiększa się rola zębopochodnych ognisk zapalenia wsierdza, a czynnikiem etiologicznym są przeważnie gronkowce. Do stanów predysponujących do rozwoju infekcyjnego zapalenia wsierdza, o znacznym ryzyku, należą również: IZW w wywiadzie, nabyte wady zastawkowe, wrodzone wady serca, kardiomiopatia przerostowa, stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (ang. *coronary artery bypass graft* – CABG) [11, 14]. Wszystko to obrazuje konieczność ustanowienia optymalnego sposobu monitorowania przebiegu tej choroby.

Cel pracy

Celem przeprowadzonej analizy było ustalenie udziału leczenia operacyjnego w procesie zdrowienia pacjentów z IZW w kontekście zmian stężeń PCT, WBC, CRP i ESR. Autorzy pracy podjęli próbę oceny wartości prognostycznej oznaczonych markerów stanu zapalnego dla chorych z IZW oraz wartości klinicznej badanych parametrów.

Materiał i metody

Opis badanej populacji

W latach 2007–2008 w Klinice Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego przy ul. Sterlinga w Łodzi poddano operacji 20 pacjentów z IZW. Dwie spośród pacjentek operowane były w stadium aktywnym, co potwierdzono zarówno w dodatknych posiewach krwi i pobranego śródoperacyjnie materiału zastawkowego, jak i w znacznie zwiększonych

wartościach markerów zapalnych. Spośród pozostałych pacjentów jedynie 15–35% (w zależności od wskaźnika) prezentowało prawidłowe wartości parametrów zapalnych. Z czego tylko w 15% stwierdzono zgodność w normalizacji tych parametrów (wszystkie parametry zapalne w granicach normy u tego samego pacjenta). Pacjenci włączeni do badania byli kolejnymi chorymi zakwalifikowanymi do zabiegu. Rozpoznanie IZW dokonano w oparciu o zmodyfikowane kryteria Duke'a [15]. Grupa liczyła 7 kobiet i 13 mężczyzn, w wieku 23–74 lat. Średni wiek pacjentów wynosił 47,8 roku. Wszyscy pacjenci prezentowali przed zabiegiem niecharakterystyczny obraz kliniczny, z objawami duszności, osłabienia, bólów w klatce piersiowej, męczliwości, gorączki i stanów podgorączkowych. U wszystkich stwierdzono upośledzenie wydolności krążenia – II–IV klasa wg skali Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association* – NYHA; tab. I). U 3 chorych występowały w wywiadzie powikłania zatorowo-zakrzepowe. Dwóch pacjentów z niewydolnością krążenia w II klasie wg NYHA przeżyło obwodowe zatory w obrębie kończyn dolnych. Pacjent w III klasie niewydolności serca wg NYHA miał udar niedokrwienny mózgu. Wśród chorób ogólnoustrojowych oraz miejscowych u pacjentów stwierdzono: zaburzenia funkcji nerek, przewlekłe zapalenie trzustki, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), przewlekłe zapalenie zatok, astmę oskrzelową i tuszczycę.

Leczenie operacyjne

Po uprzedniej diagnostyce kardiologicznej i leczeniu (antybiotykoterapii), 18 pacjentów poddanych zostało w trybie planowym zabiegowi implantacji sztucznej zastawki (tab. II). Średni czas od ustalenia rozpoznania do zabiegu wynosił 3–5 tygodni. Dwie pacjentki operowane były ze wskazań życiowych z powodu wystąpienia ostrej niedomykalności zastawkowej. Obie zmarły we wczesnym okresie poopercyjnym z powodu narastającej niewydolności krążeniowo-oddechowej. Doboru średnicy pierścienia dokonywano standardowo poprzez śródoperacyjną ocenę jego szerokości. Zastosowano zastawki o średnicy 19–33 mm. W jednym przypadku wykonano jednocześnie wszczepienie lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej do przedniej gałęzi zstępującej. Operacje przeprowadzano w normotermii lub umiarkowanej hipotermii – odpowiednio u 13 i 7 chorych. Całkowity czas prowadzenia krążenia pozaustrojowego wynosił 65–158 min (śr. 105 min). Czas zakleszczenia aorty wahał się w granicach 48–132 min (śr. 81 min). Serce było perfundowane zimną, krystaliczną kardioplegią, podawaną *antegrade* w sposób przerywany (800–1600 ml). Dwoje pacjentów miało utrwalone migotanie przedsionków. Śródoperacyjnie przeprowadzono u nich kardiowersję z pozytywnym skutkiem. W ocenie operatorów śródoperacyjnie proces zapalny na wsierdzu był opanowany wcześniejszą antybiotykoterapią w przypadku 18 chorych. Niemniej materiał zastawkowy pobrany śródoperacyjnie przesyłany był każdorazowo do Zakładu Mikrobiologii w celu wykonania posiewu weryfikującego.

Tab. I. Stopień niewydolności krążenia u pacjentów objętych badaniem

Stopień niewydolności krążenia wg NYHA	Liczba pacjentów
II	4
III	11
IV	5

NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*).

Tab. II. Wykonane procedury medyczne

Rodzaj procedury operacyjnej	Liczba pacjentów poddanych danej procedurze
implantacja sztucznej zastawki aortalnej	9
reoperacja zastawki aortalnej z ponowną implantacją sztucznej protezy	1
implantacja zastawki mitralnej	7
plastyka zastawki mitralnej na pierścieniu pólsztynowym	1
implantacja zastawki mitralnej i trójdzielnej	1
implantacja zastawki mitralnej i aortalnej oraz plastyka zastawki trójdzielnej	1

Tab. III. Bakteriogramy pacjentów sprzed operacji

Pacjent	Bakteria
1.	<i>Enterococcus faecalis</i>
2.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
3.	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Bacillus</i> spp.
4.	–
5.	–
6.	–
7.	–
8.	<i>Streptococcus mutans</i>
9.	<i>Pseudomonas</i> ; <i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Staphylococcus hominis</i>
10.	<i>Staphylococcus capitis</i>
11.	<i>Streptococcus mitis</i>
12.	–
13.	–
14.	–
15.	metycykinowrażliwe <i>Staphylococcus aureus</i>
16.	–
17.	<i>Lactococcus lactis G</i>
18.	–
19.	–
20.	–

Tab. IV. Charakterystyka zmian badanych parametrów stanu zapalnego

Marker stanu zapalnego	Przed zabiegiem		3. doba po zabiegu		7. doba po zabiegu		12. doba po zabiegu		21. doba po zabiegu	
	Me	IQ	Me	IQ	Me	IQ	Me	IQ	Me	IQ
PCT [ng/ml]	0,29	0,74	0,57	1,16	0,35	0,57	0,35	0,45	0,12	0,21
WBC [tys./ μ l]	8,0	2,6	11,9	7,8	8,6	5,9	7,4	4,0	6,3	1,9
CRP [mg/l]	11,0	31,5	84,2	68,1	61,9	35,8	25,6	26,1	9,3	19,2
ESR [mm/godz.]	27,5	71,0	68	35,0	72,5	29,5	56	16,5	35	22,0

Powikłania pooperacyjne

W przypadku 12 chorych okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań. W przypadku 3 pacjentów stwierdzono zaburzenia rytmu w postaci migotania przedsionków i bloków przedsionkowo-komorowych 2. i 3. stopnia. Wśród pozostałych powikłań wystąpiły: płyn w worku osierdziowym, wtórna dysfunkcja nerek, płyn w jamie opłucnej, upośledzone gojenie rany i opóźniony wzrost mostka oraz wysypka jako odczyn alergiczny na ketoprofen. Wszystkie powikłania poddano skutecznemu leczeniu zachowawczemu.

Antybiotykoterapia

U wszystkich pacjentów wykonano przedoperacyjnie posiewy krwi. W przypadku 9 chorych były one pozytywne. Gronkowce jako czynnik etiologiczny wykryto u 5 chorych (tab. III). Chorzy poddani zostali rutynowej pooperacyjnej dożylniej antybiotykoterapii, zgodnie z antybiogramem, trwającej 4 tygodnie. Stosowano wankomycynę, ceftriaksone, amikacynę, netromycynę, teikoplaninę, metronidazol, moksycylinę lub tikarcylinę w połączeniu z kwasem klawulanowym. Zależnie od stanu klinicznego chorego wydłużano ten okres, a także dołączano kolejny lek. W przypadku pacjenta reoperowanego z powodu IZW na sztucznej zastawce terapia przeciwdrobnoustrojowa trwała ponad 6 tygodni. Po zakończeniu antybiotykoterapii u pacjentów skontrolowano posiewy krwi, uzyskując we wszystkich przypadkach wynik negatywny.

Tab. V. Charakterystyka biochemiczna i kliniczna pacjentów w okresie przed- i pooperacyjnym

Oceniany parametr	Okres przedoperacyjny	Okres pooperacyjny
EF [%]	55,8 \pm 16,06	53,5 \pm 9,29
RBC [mln/ μ l]	3,93 \pm 0,77	4,16 \pm 0,72
Hct [%]	35,01 \pm 6,10	35,76 \pm 5,89
PLT [tys./ μ l]	301,5 \pm 106,01	293,44 \pm 150,18
mocznik [mg/dl]	36,05 \pm 22,35	46,84 \pm 30,61
kreatynina [mg/dl]	1,09 \pm 0,97	1,41 \pm 1,54
bilirubina [mg/dl]	0,67 \pm 0,54	0,69 \pm 0,37
AST [IU/l]	25,25 \pm 13,91	35 \pm 47,36
ALT [IU/l]	27,75 \pm 19,91	27 \pm 11,84
TP [g/dl]	6,64 \pm 0,81	6,85 \pm 0,95

ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine transferase*); AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. *asparagine transferase*); EF – frakcja wyrzutowa (ang. *ejection fraction*); Hct – hematokryt; PLT – płytki krwi (ang. *platelet count*); RBC – erytrocyty (ang. *red blood cells*); TP – białko całkowite (ang. *total protein*).

Analiza biochemiczna i kliniczna obserwacja pacjentów

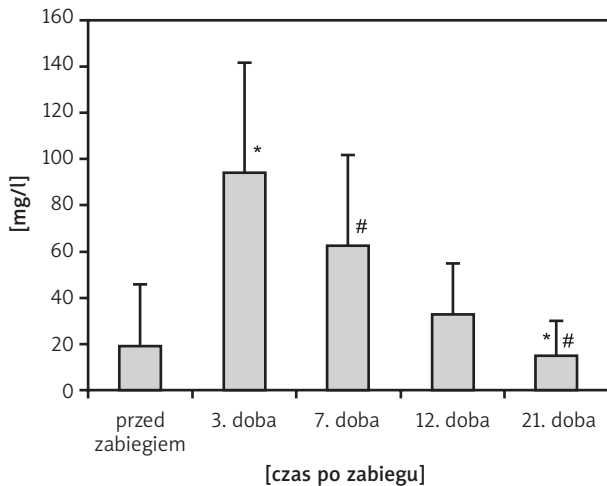
U chorych poddano analizie krew żylną, oceniając tego samego dnia stężenie 4 markerów stanu zapalnego: ESR, WBC, CRP i PCT. Ich wartości kontrolowano przed operacją oraz w 3., 7., 12. i 21. dobie po zabiegu. W obserwacji uwzględniono możliwości indukcji zmian tych parametrów przez różne nieswoiste czynniki. Dla obiektywizacji wyników w obserwacjach uwzględniono także: stężenie czerwonych krwinek (ang. *red blood cells* – RBC), hematokryt (Hct), liczbę płytek krwi (ang. *platelet count* – PLT), mocznik i kreatyninę w celu oceny funkcji nerek, bilirubinę, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (ang. *asparagine transferase* – AST) i alaninowej (ang. *alanine transferase* – ALT) oraz białko całkowite (ang. *total protein* – TP) dla kontroli funkcji wątroby. Ich wartości zostały ocenione przed operacją i po niej (tab. IV i V). U wszystkich pacjentów dokonano pooperacyjnej oceny wyników zabiegu i frakcji wyrzutowej za pomocą echokardiografii (tab. V). Stężenie białka, ocena frakcji wyrzutowej i morfologii oraz codzienna obserwacja pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem wystąpienia pooperacyjnych powikłań i wzrostu temperatury postużyły do faktycznej oceny stanu klinicznego pacjentów.

Analiza statystyczna

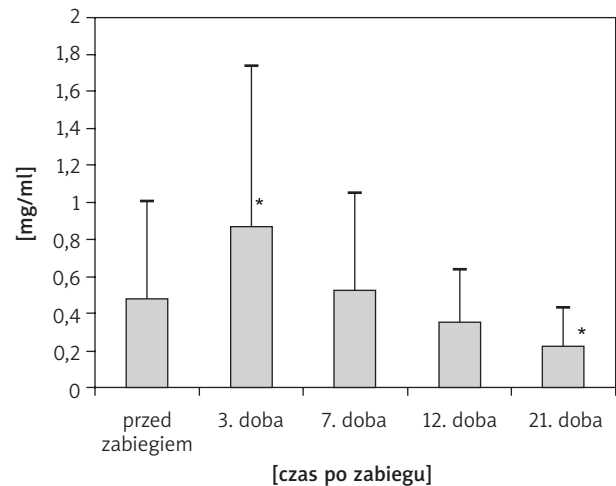
Dla wszystkich uzyskanych wyników określono wartość średnią, odchylenie standardowe oraz wyznaczono medianę z rozstępem ćwiartkowym i całkowitym, a także przeanalizowano rozkład pod względem zgodności z rozkładem normalnym za pomocą testu Shapiro-Wilka. Zmiany wartości oznaczanych parametrów w kolejnych punktach czasowych analizowano za pomocą ANOVA Friedmana z odpowiednimi testami *post-hoc*. Różnice między wybranymi cechami zależnymi analizowano testem Wilcoxon. Do oceny korelacji między poszczególnymi wartościami różnych markerów zapalnych posłużono się nieparametrycznym testem Spearmana.

Wyniki

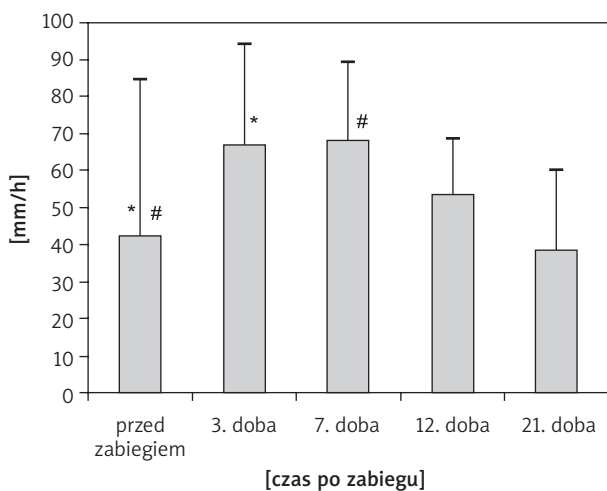
1. Tylko jeden przypadek IZW związany był ze sztuczną zastawką. Gronkowce należały do najczęstszego czynnika etiologicznego IZW (50%).
2. Śmiertelność pooperacyjna wynosiła 10%.
3. W 3. dobie od zabiegu zaobserwowano największe średnie wartości oznaczanych parametrów: PCT, CRP, WBC i ESR. Począwszy od tego punktu, ich wartości zaczynają stopniowo spadać (ryc. 1–4).



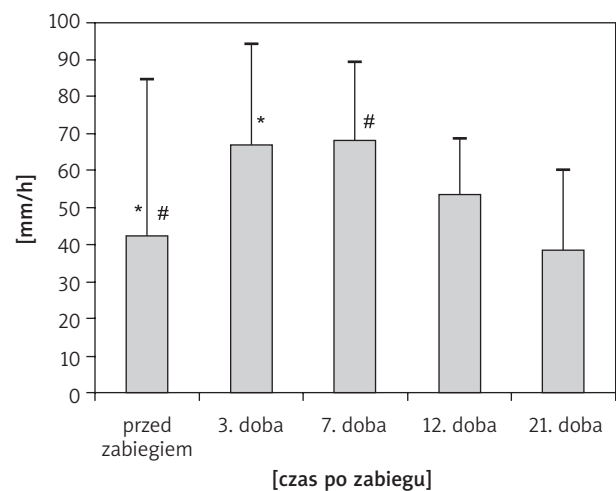
Ryc. 1. Porównanie stężeń białka C-reaktywnego przed zabiegiem i w 4 kolejnych pomiarach pooperacyjnych (3., 7., 12., 21. doba po zabiegu); *średnia \pm odchylenie standardowe (ang. *standard deviation* – SD); # $p < 0,0001$



Ryc. 2. Porównanie wartości prokalcytoniny przed zabiegiem i w 4 kolejnych pomiarach po zabiegu (3., 7., 12., 21. doba po zabiegu); * $p < 0,05$



Ryc. 3. Porównanie leukocytozy oznaczanej przed operacją i w 4 kolejnych punktach kontrolnych po operacji (3., 7., 12., 21. doba po zabiegu); *średnia \pm odchylenie standardowe (ang. *standard deviation* – SD); # $p < 0,05$



Ryc. 4. Porównanie wartości odczynu Biernackiego przed operacją i w 4 kolejnych pomiarach pooperacyjnych; *średnia \pm odchylenie standardowe (ang. *standard deviation* – SD); # $p < 0,02$

4. W obrębie badanej grupy CRP w danym punkcie kontrolnym wykazuje dużą rozpiętość oznaczanych wartości. Pomiędzy 3. a 21. oraz 7. a 21. dobą badania odnotowano u pacjentów istotne statystycznie zmniejszenie stężenia CRP ($p < 0,0001$; ryc. 1.).
5. Prokalcytoninę cechuje mała zmienność indywidualna między pacjentami, przy jednocześnie znacznym rozrzucie wartości bezwzględnych tego parametru w 7. dobie od zabiegu. Stwierdzono znaczne zmniejszenie stężenia prokalcytoniny w odstępach między 3. a 21. dobą ($p < 0,05$; ryc. 2.).
6. W okresie tygodnia od zabiegu znaczna jest rozpiętość wartości bezwzględnych oznaczanej WBC. Zaobserwowa-

- no istotne statystycznie zwiększenie WBC w 3. dobie po zabiegu oraz znaczące zmniejszenie w 21. dobie ($p < 0,05$; ryc. 3.). U pacjentek, które zmarły, we wczesnym okresie pooperacyjnym zaobserwowano największe wyjściowe oraz pooperacyjne stężenia WBC.
7. W stosunku do wartości sprzed operacji ESR wykazuje istotne statystycznie zwiększenie w 3. i 7. dobie od zabiegu ($p < 0,02$; ryc. 4.).
8. Stwierdzono znaczącą statystycznie dodatnią korelację między wyjściowymi stężeniami CRP a wszystkimi pozostałymi markerami (PCT, WBC i ESR). W kolejnych dobach od zabiegu nie odnotowano zależności między ich wartościami.

Dyskusja

Zabieg operacyjny powinien być przełomowym punktem w przebiegu procesu zdrowienia pacjentów z infekcyjnym zapaleniem wsierdza jako procedura usuwająca wewnątrzsercowe ognisko bakteriemii. Operacje kardiochirurgiczne stanowią olbrzymie obciążenie dla i tak chorego już organizmu – zarówno ze względu na swą rozległość i inwazyjność, jak i z racji zastosowania krążenia pozaustrojowego (ang. *cardiopulmonary bypass* – CPB). Krążenie pozaustrojowe przyczynia się zarówno do zmian w układzie wewnątrzwydzielniczym, jak i do zwiększenia stężenia bradykininy, uaktywnienia układu krzepnięcia i fibrynolizy oraz dopełniacza. Udowodniony jest również stymulujący wpływ CPB na kaskadę kwasu arachidonowego czy uwalnianie cytokin, głównie IL-1 i IL-6. Szczyt wydzielania cytokin przypada na pierwszą dobę po zabiegu [16]. Nieuniknione podczas zabiegu uszkodzenia tkanek i uwolnienie z usuwanej wegetacji zastawkowej zarówno lokalnie produkowanych cytokin, białek ostrej fazy, jak i bakterii przyczyniają się do zwiększenia osoczowych stężeń markerów stanu zapalnego. Tłumaczy to zaobserwowane znaczne zwiększenie ocenianych parametrów w 3. dobie od zabiegu, przy czym należy zauważyć, że odpowiedź pacjentów na CPB jest znacznie zindywidualizowana. Istniejąca bakteriemia i toksemia stymulują kompletną odpowiedź immunologiczną organizmu, której elementem jest aktywacja komórek immunokompetentnych i synteza cytokin oraz uruchomienie nieswoistych mechanizmów eliminacji bakterii, jak wybuch oddechowy i zwiększenie produkcji wolnych rodników. Aktywuje to całą kaskadę reakcji obronnych organizmu, jednocześnie ją zwielokrotniając. Zwiększone uwalnianie wolnych rodników jest ponadto typowe dla zabiegów kardiochirurgicznych ze względu na użycie CPB i okres reperfuzji. W piśmiennictwie udokumentowano aż trzykrotne zwiększenie produkcji reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS) w 3. dobie od zabiegu [17], co koreluje z zanotowanym w powyższej pracy gwałtownym zwiększeniem markerów zapalnych tego właśnie dnia. Z drugiej strony, inni badacze zauważyli *in vitro* hamujący wpływ zwiększonego stężenia CRP na wybuch oddechowy [18]. Jest to mechanizm działający na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, ograniczający zbytnią produkcję wolnych rodników i związaną z tym możliwość uszkodzenia tkanek.

Różnorodność etiologiczna IZW decyduje o różnicowaniu przebiegu i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Przekłada się też na pooperacyjny efekt i prognozowanie. Zapalenie wsierdza i istniejąca bakteriemia mają odzwierciedlenie w nieproporcjonalnym wzroście parametrów zapalnych, ale nie w każdym przypadku widoczne jest zwiększenie wszystkich markerów. Dla zwiększenia PCT, CRP, WBC i ESR charakterystyczna jest znaczna zmienność indywidualna.

Temperatura jest jednym z najprostszych i najszerzej stosowanych parametrów oceny stanu klinicznego pacjenta. Autorzy zauważyli, że wzrost temperatury u pacjenta powyżej 39°C znajdował odbicie w zwiększeniu markerów stanu zapalnego. Dotyczyło to okresu pooperacyjnego. Ponadto wzrostowi temperatury o 1°C w ciągu dnia towarzyszyło

gwałtowne zwiększenie ocenianych parametrów zapalnych w kolejnym punkcie kontrolnym. Zmiany w każdym przypadku dotyczyły przede wszystkim CRP i ESR. Najmniej labilnym parametrem była tu WBC, która w większości mieściła się w normie. Obserwacja dotycząca temperatury, niestanowiąca głównego założenia tej pracy, podkreśla, że ten prosty parametr w bieżącej ocenie klinicznej jest ciągle istotny.

Obiektywna ocena prognostyczna u chorych z IZW poddawanych procedurom kardiochirurgicznym jest niezwykle trudna. Przyczyn zwiększenia markerów zapalnych należy szukać nie tylko w procesie zapalnym wsierdza czy chorobach towarzyszących, ale już sam zabieg operacyjny ma tu duże znaczenie. Wśród potwierdzonych czynników rokowniczych pacjentów z IZW wymienia się: charakterystykę pacjenta, obecność lub brak powikłań sercowych i pozasercowych, etiologię i obraz echokardiograficzny [12].

Białko C-reaktywne, mimo że mogłoby być świetnym wskaźnikiem do stałego monitorowania stanu klinicznego pacjenta, jest zbyt nieswoistym markerem. Dysfunkcja nerek, otyłość czy wiele nieswoistych schorzeń układowych może wpływać na zwiększenie jego wartości. Z drugiej strony, upośledzenie funkcji wątroby czy niektóre choroby układowe, szczególnie te o autoimmunologicznym charakterze, maskują jego zwiększenie mimo istnienia faktycznego stanu zapalnego [4]. Wśród badanych pacjentów byli chorzy obciążeni współtowarzyszącymi chorobami o możliwym wpływie na stężenie CRP: zaburzeniami funkcji nerek, przewlekłym zapaleniem trzustki, RZS, przewlekłym zapaleniem zatok, astmą oskrzelową, łuszczycą. Ocena funkcji nerek opierała się na oznaczeniach mocznika i kreatyniny, przy czym wartości tego pierwszego cechowały się większą labilnością. Na tej podstawie o zaburzeniu czynności nerek wnioskować można u 6 pacjentów, z czego jedynie w 3 przypadkach miało to odzwierciedlenie kliniczne. Białko C-reaktywne niesie ze sobą kolejną potencjalną wartość, związaną z wnioskowaniem na jego podstawie o stężeniu IL-6, sugerowanej przez niektórych autorów za pomocne narzędzie w ustaleniu rozpoznania IZW [19]. Niektórzy autorzy skłaniają się ku tezie o braku możliwości rozpoznania IZW bez zwiększenia CRP [20].

Jeszcze większym brakiem swoistości cechuje się ESR, który zależy znacząco od składu krwi. Zwiększenie stężenia immunoglobulin, fibrynogenu – znamienne dla infekcji – może wpływać na zwiększenie lepkości krwi. Dodatkowo anemizacja pacjentów kardiochirurgicznych pogłębiać będzie niespecyficzną elewację wartości poziomu sedymentacji RBC. W omawianym badaniu zaobserwowano, że nawet zwiększenie parametrów morfologicznych po zabiegu łączyło się ze zwiększeniem wartości ESR.

Nie wykryto znaczących różnic w stężeniu TP. Ostatnie badania pokazują znaczenie zwiększonego stężenia albumin w ocenie prognostycznej pacjentów kardiologicznych [21]. Z drugiej strony, trzeba tu uwzględnić rolę PLT, których stężenie także zwiększało się w tych przypadkach w wyniku przetaczania preparatów krwi. Analiza biochemiczna wskazywała również prawidłową czynność hepatocytów. Dane z piśmiennictwa dowodzą, że ESR najtrafniej obrazuje zwiększenie stężenia wolnych rodników [17].

Prokalcytonina jest czułym markerem o potwierdzonym znaczeniu w monitorowaniu zaawansowania i rozległości infekcji. Może posłużyć do wykrycia jej w bardzo wczesnym, jeszcze przedklinicznym stadium. Natomiast szybka, nawet w ciągu jednej doby, normalizacja jej wartości świadczy o skuteczności wdrożonego leczenia [8, 7]. Dane z piśmiennictwa są kontrowersyjne w tej kwestii. Jedni autorzy nie wskazują jego wyższości jako wskaźnika IZW choćby nad CRP czy WBC [22]. Natomiast inni określają czułość i swoistość tego parametru na odpowiednio 81 i 85% [23, 24]. Być może PCT znajdzie zastosowanie we wczesnym diagnozowaniu IZW o etiologii *Staphylococcus aureus* [25].

Także w omawianym badaniu wartości PCT w przypadkach, wywołanych przez *Staphylococcus aureus* lub z udziałem tej bakterii, były jednymi z najwyższych (0,54 i 0,86 ng/ml). Chociaż wyższą jej wartość zaobserwowano dla *Enterococcus faecalis* oraz *Staphylococcus epidermidis*. Sama wartość rokownicza PCT dla pacjentów z IZW wydaje się nikła. Dużą przeszkodą jest tu zwiększenie tego markera w przypadku rozległych zabiegów operacyjnych. W dodatku koreluje on z rozległością danej operacji [8]. Aouifi i wsp. wykazali w swoim badaniu, że stężenie PCT powyżej 5 ng/ml jest czynnikiem negatywnym rokowniczo. Nieoczekiwanie zauważyli również brak wpływu CBP na wartości PCT [26]. Wśród omawianych przypadków pacjentów jedynie jedna chora posiadała tak duże stężenia PCT (1,01 w dniu zabiegu i 7,3 w 3. dobie) – była to 66-letnia kobieta z niewydolnością krążenia w IV klasie wg NYHA, chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary artery disease* – CAD), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), IZW i wadą mitralną oraz niewydolnością nerek w wywiadzie. Pacjentka zmarła w 3. dobie po operacji.

Kolejna możliwość wykorzystania PCT to potwierdzona w innych dziedzinach jej skuteczność w monitorowaniu antybiotykoterapii [27]. Kocazeybek i wsp. donoszą o istotnym udziale oznaczeń PCT w monitorowaniu leczenia przeciwdrobnoustrojowego, a ponadto sugerują ich ważność w postawieniu diagnozy [28]. Być może wcześniejszy powrót do normy jej stężenia (< 0,1 ng/ml) pozwoliłby znacząco skrócić nie tylko czas antybiotykoterapii, ale i hospitalizacji chorych. Najwcześniejsza normalizacja tego parametru nastąpiła w omawianym badaniu już w 3. dobie i utrzymała się do końca pomiarów. Aż u 8 innych pacjentów, kierując się kryterium normalizacji powyższego parametru, można by zakończyć antybiotykoterapię o co najmniej 2 tygodnie wcześniej. Należy jednak zwrócić uwagę, że aż u 4 pacjentów wyjściowe wartości PCT mieściły się w normie, a ich zwiększenie nastąpiło dopiero po zabiegu. Stężenie PCT mogłoby być także decydujące w kwestii wprowadzenia i kontynuowania profilaktyki przeciwbakteryjnej u osób z grup zwiększonego ryzyka IZW.

W omawianym badaniu nie zauważono znaczącej zmienności indywidualnej tego markera. Warto zauważyć, że inni badacze negują przydatność osoczowego stężenia PCT w ustaleniu rozpoznania IZW [29]. Prokalcytonina produkowana jest m.in. przez różne rodzaje leukocytów. Logiczną byłaby zatem korelacja między stężeniem WBC a PCT. Zgodnie z naszą obserwacją takiego związku nie można ustalić. Leukocytoza z przewagą neutrofilii i prze-

sunieniem w lewo należy do typowego obrazu IZW. Może występować też leukopenia jako wyraz istniejącej posocznicy. Leukocytoza uznawana jest od dawna za niezależny czynnik predykcyjny szpitalnej śmiertelności z powodu IZW [30]. Obserwacje autorów niniejszej pracy są zgodne z tym twierdzeniem. Tylko w przypadku odnotowanych 2 zgonów stwierdzono w dniu zabiegu i w pierwszych dniach po operacji WBC rzędu ponad 30 tys. Jednocześnie zaobserwowano najmniejsze odchylenia od normy tego parametru dla pozostałych pacjentów. Niektórzy autorzy sugerują przewagę CRP nad WBC w rozpoznawaniu IZW [20].

Blisko 50% posiewów krwi pozostaje ujemna. Przypadki te dotyczą bądź prowadzonej wcześniej antybiotykoterapii, bądź IZW wywołanego przez drobnoustroje atypowe czy wewnątrzkomórkowe, których wykrycie zmusza do zastosowania specjalnych warunków hodowli [8, 12]. Zbliżony wynik odnotowano w omawianej obserwacji, w której 55% posiewów było negatywnych. Część pacjentów zażywała wcześniej doustnie antybiotyków z powodu występującej gorączki.

Jak dotąd, nie istnieje dobry czynnik rokowniczy dla IZW. Stężenie ROS służyć może jako wskaźnik w monitorowaniu procesu zdrowienia pacjentów z IZW [17]. Ponadto opracowano tzw. czynnik ryzyka, który sugeruje gorsze rokowanie przy wyjściowo dużych stężeniach CRP i małych hemoglobiny [31]. Należy pamiętać, że małe stężenie żelaza i niedokrwistość niedoborowa są charakterystyczne dla obrazu klinicznego IZW.

Wnioski

Zabieg operacyjny jest przeważnie procedurą drugiego rzutu (po pierwotnej antybiotykoterapii związanej z rozpoznaniem), której celem jest przywrócenie właściwej funkcji hemodynamicznej serca poprzez konieczne usunięcie materiału infekcyjnego (wsierdzie zastawkowe) i naprawę uszkodzeń spowodowanych procesem zapalnym wsierdzia. Bezpośrednio przekłada się to na poprawę kliniczną u pacjenta, a w dłuższej perspektywie na jakość i długość życia.

W powyższej analizie przeprowadzone procedury kardiochirurgiczne były efektywne, o czym świadczył zmniejszenie wartości markerów zapalnych w okresie pooperacyjnym. Jednak zarówno ich zmniejszenie, jak i kliniczna poprawa następowały stopniowo. W przypadku zabiegów implantacji zastawki czy jej reoperacji u pacjentów z IZW oznaczanie ESR, WBC, PCT czy CRP odgrywa istotną rolę wyjściowo i po 3 tygodniach leczenia. Częstsze oznaczenia nie dostarczają raczej więcej informacji o przebiegu procesu zdrowienia. Bardzo ważna jest ciągła ocena stanu klinicznego pacjenta. W badaniu nie udało się wykazać znaczącej przewagi klinicznej któregokolwiek z parametrów.

Powyższe badanie zostało wykonane w ramach pracy własnej Uniwersytetu Medycznego nr 502-11-586.

Piśmiennictwo

1. Bitner M, Jander S, Walczak A, Bartczak K, Misztal M, Jegier B, Jaszewski R. Czy poziom białka C-reaktywnego przed operacjami kardiochirurgicznymi z najczęstszych wskazań pomaga przewidzieć powikłania

- w szpitalnym okresie pooperacyjnym? *Kardiochir Torako-chir Pol* 2009; 6: 11-16.
2. Gibas M, Miszczak-Śmiątek J. Zapalne podłoże miażdżycy – kliniczna użyteczność oznaczania białka C-reaktywnego. *Wiad Lek* 2006; 59: 242-245.
 3. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Reggiani LB, Savini C, Marinelli G, Di Bartolomeo R, Branzi A. Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 685-690.
 4. Reeves G. C-reactive protein. *Aust Prescr* 2007; 30: 74-76.
 5. Skowasch D, Schrempf S, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Lüderitz B, Bauriedel G. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins. *Heart* 2006; 92: 495-498.
 6. Bobilewicz D. Rola diagnostyczna białka C-reaktywnego (CRP). *Przegląd Medycyny Laboratoryjnej* 2004; 1: 3-4.
 7. Paradowski M, Szablewski M, Piątas S, Urbaniak A, Majda J. Zaburzenia biochemiczne w przebiegu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) i sepsy. Cz. II. Laboratoryjne markery wykorzystywane w diagnostyce i monitorowaniu sepsy. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 617-625.
 8. Zielińska-Borkowska U, Dib N, Tarnowski W. Prokalcytonina w diagnostyce i monitorowaniu zakażeń chirurgicznych. *Pol Merk Lek* 2009; 162: 514-516.
 9. Sikora JP, Kwiatkowska R. Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce i monitorowaniu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej. *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10: 63-68.
 10. Grochowicz M. Prokalcytonina (PCT) – podstawy teoretyczne i zastosowanie praktyczne w diagnostyce klinicznej. *Nowa Pediatria* 2001; 2: 16-19.
 11. Trzeciak P, Poloński L, Zembala M. Infekcyjne zapalenie wsierdza u chorych ze sztuczną zastawką serca – niedoceniany i groźny problem. *Top Medical Trends* 2007. *Przew Lek* 2007; 2: 34-37.
 12. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw zapobiegania, rozpoznawania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza. Wytyczne dotyczące zapobiegania, rozpoznawania i leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdza (nowa wersja – 2009). *Kardiol Pol* 2010; 68 (supl. 1): 3-52.
 13. Banach M, Ostrowski S, Okoński P. Infekcyjne zapalenie wsierdza – aktualny stan wiedzy. *Przew Lek* 2004; 10: 80-88.
 14. Kwater A, Nowak-Kwater B, Chomyszyn-Gajewska M. Znaczenie kliniczne zębopochodnych ognisk zakażenia. *Przew Lek* 2003; 6: 108-114.
 15. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638.
 16. Dyszkiewicz W, Kalawski R. Krążenie pozaustrojowe w operacjach mostowania naczyń wieńcowych. W: Zembala M (red.). *Chirurgia naczyń wieńcowych*. PZWL Warszawa 2002; 150-153.
 17. Ostrowski S, Kasielski M, Kordiak J, Nowak D. Elevated resting and agonist-induced whole blood chemiluminescence in patients with active infective endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 8: 12-16.
 18. Mortensen RF, Zhong W. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. *J Leukoc Biol* 2000; 67: 495-500.
 19. Watkin RW, Harper LV, Vernallis AB, Lang S, Lambert PA, Ranasinghe AM, Elliott TS. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J Infect* 2007; 55: 220-225.
 20. Hogevis H, Olaison L, Andersson R, Alestig K. C-reactive protein is more sensitive than erythrocyte sedimentation rate for diagnosis of infective endocarditis. *Infection* 1997; 25: 82-85.
 21. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cavuto F, Buttazzi P, Palatini P. Comparison of C-reactive protein and albumin excretion as prognostic markers for 10-year mortality after myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010; 33: 508-515.
 22. Jereb M, Kotar T, Jurca T, Lejko Zupanc T. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infective endocarditis. *Intern Emerg Med* 2009; 4: 221-226.
 23. Mueller C, Christ-Crain M, Müller B. What cardiologists do need to know about procalcitonin. *Clin Lab* 2005; 51: 1-4.
 24. SoRelle R. Procalcitonin and infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: e9035.
 25. Cuculi F, Toggweiler S, Auer M, der Maur ChA, Zuber M, Erne P. Serum procalcitonin has the potential to identify *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 1145-1149.
 26. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson R, Evans R, Lehot JJ. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83: 602-607.
 27. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498-505.
 28. Kocazeybek B, Küçükoğlu S, Oner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003; 49: 76-84.
 29. Hryniewiecki T, Sitkiewicz D, Rawczyńska-Englert I. [Role of procalcitonin in the diagnosis of uncomplicated infective endocarditis]. *Przegl Lek* 2002; 59: 793-795.
 30. Aoun NB, Albanesi Filho FM, Rachid MB, Fernandes LA, Messias JA. [Infective endocarditis in adolescents. Analysis of risk factors for hospital mortality]. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69: 407-412.
 31. Kraśnicka-Sokół B, Kochmański M, Filczak K. Rokownicze znaczenie nowego wskaźnika ryzyka u chorych na infekcyjne zapalenie wsierdza. *Pol Merk Lek* 2008; 144: 484-486.