PRZEGL EPIDEMIOL 2004;58:351–59

Beata Mamełka, Marek Łobos*, Maria Sass-Just**, Daniela Dworniak***, Anna Urbaniak*, Monika Terlecka*, Marek Paradowski**

CZY OZNACZANIE STĘŻEŃ BIAŁEK OSTREJ FAZY W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM LUB/I W SUROWICY W WIRUSOWYM ZAPALENIU OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH U DZIECI MA ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE?

CZĘŚĆ II. LIMFOCYTARNE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH WYWOŁANE WIRUSEM ECHO 30

* Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej,
Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: Marek Paradowski
** Oddział Obserwacyjno-Zakaźny
Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im. Dr Wł. Biegańskiego w Łodzi
*** Katedra Chorób Zakaźnych, Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wykazano, że limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci, wywołane wirusem ECHO 30 powoduje słabo zaznaczoną reakcję ostrej fazy, czego wyrazem jest wzrost stężenia wybranych białek ostrej fazy (bof) w surowicy i/lub płynie mózgowo-rdzeniowym (pmr). Oceniono moc diagnostyczną bof dla wykrywania i monitorowania przebiegu tej postaci choroby. Najbardziej użyteczne wydaje się oznaczanie stężeń α_1-kwaśnej glikoproteiny w surowicy krwi w pierwszej dobie hospitalizacji.

Słowa kluczowe: *wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, białka ostrej fazy, diagnostyka*
Key words: *meningitis, acute phase proteins, diagnostic*

WSTĘP

Limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zom) może być wywołane przez wirusy, niektóre bakterie np. prątki gruźlicy, krętki, a także grzyby i pasożyty.

Do zakażenia układu nerwowego najczęściej dochodzi drogą oddechową, drogą pokarmową, rzadko przez skórę (kleszczowe zapalenie mózgu). W miejscu inwazji tworzy się pierwotne ognisko zapalne, z którego wirusy przedostają się do krwiobiegu (okres wirusemii) i za pomocą leukocytów zostają przeniesione do odległych narządów. Jeśli dotrą do układu nerwowego, rozwija się neuroinfekcja. Na wirusowe zom chorują przeważnie dzie-

ci w wieku przedszkolnym i szkolnym. U niemowląt zom występuje rzadko, ma przebieg ciężki, a w obrazie klinicznym dominują objawy zapalenia mózgu.

Wirusy, które u dzieci wywołują zom, należą zarówno do DNA – jak i RNA – wirusów. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi wirusowych zom są wirusy nagminnego zapalenia przyusznic (30–50% wszystkich zakażeń), enterowirusy: ECHO, niektóre serotypy wirusów *Coxackie B i A, Polio*, wirusy opryszczki zwykłej. Ponadto postać zakażenia oponowego mogą powodować wirusy, którym przypisuje się zazwyczaj lokalizację mózgowo-rdzeniową. Są to wirusy kleszczowego zapalenia mózgu, odry i ospy wietrznej.

W 1996 roku zarejestrowano duży wzrost zachorowań na zom – 11 824 przypadki, w tym 9 408 miało etiologię wirusową (surowicze, nieokreślone), 145 meningokokową, 1663 miało inną etiologię bakteryjną, a u 608 chorych czynnik etiologiczny był nieokreślony (1). Po roku 1996 notuje się spadek zachorowań.

W pierwszej części niniejszej pracy, u dzieci z limfocytarnym zom w następstwie powikłań nagminnego zapalenia przyusznic, wykazano słabo zaznaczoną reakcję ostrej fazy i wzrost wybranych stężeń białek ostrej fazy (bof) w płynie mózgowo-rdzeniowym (pmr) lub/i surowicy krwi. Określono również kliniczną użyteczność oznaczeń stężeń wybranych bof: α_2-haptoglobiny (HPT), α_1-antytrypsyny (AAT), α_1-kwaśnej glikoproteiny (AAG), α_2-ceruroplazminy (CER) i α_2-makroglobuliny (AMG) (2).

Biorąc pod uwagę wyniki pierwszej części pracy (2) postanowiono kontynuować badania nad przydatnością diagnostyczną oznaczeń stężeń bof we krwi i pmr w przebiegu wirusowego zom. Postawiono za cel pracy ocenę dynamiki stężeń wybranych białek ostrej fazy u dzieci chorych na wirusowe zom, wywołane wirusem ECHO 30.

Założono ponadto, że ocena dynamiki wymienionych wyżej parametrów pozwoli na przeprowadzenie badania mocy diagnostycznej (czułość, swoistość, efektywność) w diagnozowaniu, różnicowaniu i monitorowaniu przebiegu wirusowego zom. Punktem odniesienia będą wyniki uzyskane u dzieci zdrowych (grupa porównawcza).

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono w grupie 51 dzieci (29 chłopców i 22 dziewcząt), w wieku 4–13 lat (średnio 8 lat), hospitalizowanych w Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym WSSz im. Wł. Biegańskiego w Łodzi z powodu limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego wirusem ECHO 30 (wzom). Obecność wirusa potwierdzono w badaniach serologicznych i wirusologicznych, gdzie materiałem do badań był pmr, wymaz z gardła i kał pobrane w 1. dobie hospitalizacji.

Do grupy badanej kwalifikowano wyłącznie te dzieci, u których na podstawie wywiadu i badania klinicznego nie stwierdzono innych, poza wzom współistniejących chorób. Czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby do przyjęcia do szpitala był krótki i wynosił u 82% dzieci 1–2 dni, a u pozostałych 18% wynosił 2–4 dni. Czas pobytu dzieci w szpitalu wynosił od 11 do 21 dni (średnio 17).

Grupy odniesienia K1 (n=30) i K2 (n=19) stanowiły te same dzieci jak w części I pracy. Do grupy K1 zakwalifikowano 30 zdrowych dzieci (18 chłopców i 12 dziewcząt w wieku 4–15 lat (średnio 12 lat).

Kryterium zdrowia ustalono na podstawie wywiadu oraz braku odchyleń od wartości prawidłowych wyników podstawowych (rutynowych) badań: moczu (badanie ogólne mo-

czu), hematologicznych (liczba krwinek czerwonych i białych, wartość hematokrytu, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi, wskaźniki czerwonokrwinkowe, wzór odsetkowy krwinek białych) i biochemicznych (stężenie glukozy, mocznika, kreatyniny, białka całkowitego, sodu, potasu, aktywności fosfatazy alkalicznej i aminotransferazy asparaginianowej). Wyniki uzyskane w tej grupie stanowiły odniesienie do wyników otrzymanych w grupie badanej z oznaczeń w surowicy krwi.

Grupę K2 stanowiło 19 dzieci (12 chłopców i 7 dziewcząt) w wieku 1–15 lat (średnio 7 lat) przyjętych do kliniki z podejrzeniem zom, u których wstępna diagnoza nie potwierdziła się. U dzieci tej grupy w 1. dobie hospitalizacji pobierano pmr, w którym wykonywano badanie ogólne oraz oznaczano stężenia białek ostrej fazy. Grupa ta stanowiła grupę odniesienia do grupy badanej dla oznaczeń w pmr.

Od chorych dzieci z zom (grupa badana) i grupy odniesienia K2 w 1. dniu hospitalizacji pobierano 4 – 5 ml krwi z żyły odłokciowej do probówek próżniowych (Vacutainer system, typ serum) oraz 1,5 ml pmr przez nakłucie lędźwiowe. W 14. dniu hospitalizacji u dzieci grupy badanej wykonano oznaczenia we krwi oraz kontrolną punkcję, na którą wyraziło zgodę 60% rodziców (31 zbadanych dzieci).

W pobranym materiale (krew od dzieci grupy K1 oraz krew i pmr od dzieci grupy K2) wykonano oznaczenia następujących bof: bialka C-reaktywnego (CRP), α_1-antytrypsyny (AAT), α_1-kwaśnej glikoproteiny (AAG), α_2-haptoglobiny (HPT) oraz składnika C3 dopełniacza. Oznaczenia wykonano immunochemiczną metodą nefelometrii kinetycznej z użyciem systemów: Array Protein oraz ICS Analyzer II firmy Beckman i odczynników tej samej firmy, według postępowania zalecanego przez producenta.

Istotność różnic między badanymi grupami określono nieparametrycznym testem par Manna-Whitneya, ponieważ w przeważającej większości rozkłady zmiennych w badanych grupach nie miały charakteru rozkładu normalnego. Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano za pomocą programu komputerowego Statistica wersja 7 (certyfikat nr 3750468).

Dla parametrów, które po wstępnej analizie statystycznej wykazały istotne różnice w porównaniu do grupy odniesienia, zastosowano pogłębioną analizę statystyczną, w której badano moc diagnostyczną testów w oparciu o krzywe ROC *(Relative operating characteristic)*. Do obliczeń wykorzystano specjalistyczny program komputerowy Graph ROC wersja 2.0 (licencja M. Paradowski, No GR 000076).

WYNIKI

Szczegółowe wyniki zebrano w tabelach I i II.

Największe zmiany stężeń bof u dzieci grupy badanej dotyczyły surowicy, szczególnie duży wzrost stężeń wykazała HPT. W grupie badanej w 1. dobie hospitalizacji zaznaczył się wyraźny, statystycznie znamienny wzrost stężenia tego białka w surowicy w porównaniu do grupy K1. W 14. dniu stężenie HPT w surowicy spadło znamiennie w porównaniu do 1. dnia obserwacji, lecz jeszcze było statystycznie podwyższone w porównaniu do grupy K1. Podobna dynamika stężeń w surowicy, jednak o mniejszym nasileniu, występowała w badaniach AAG. Statystycznie znamienny wzrost stężeń w surowicy, w 1. i 14. dobie w porównaniu do grupy K1 obserwowano w badaniach składnika C3 dopełniacza, jednak przy braku różnic między 1. a 14. dobą. W dynamice stężeń CRP nie odnotowano dających się określić tendencji, zaś w przypadku AAT nie wykazano żadnych zmian.

Tabela I. Stężenie (mediana, rozstęp w mg/l) oznaczonych białek ostrej fazy w surowicy dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym wirusem ECHO 30

Table I. Serum concentration (median, range in mg/l) of the acute phase proteins in children with meningitis caused by ECHO 30

Oznaczane białko	Grupa ME 1. doba (n=51)	Grupa ME 14. doba (n=49)	Grupa K1 (n=30)
CRP	14,6 b_3 (1,0 – 59,6)	3,0 a_3 (1,0 – 35,1)	6,9 (1,0 – 18,4)
AAT	1500 (160 – 1910)	1540 (1240 – 1750)	1610 (1380 – 1990)
AAG	1027,5 a_3 b_1 (736 – 1280)	875 a_3 (705 – 1172)	505 (349 – 861)
HPT	1310 a_3 b_3 (501 – 2240)	907 a_3 (225 – 2220)	584 (67,1 – 1470)
Składnik C3	1645 a_3 (1140 – 2150)	1530 a_3 (1170 – 2210)	1030 (714 – 1590)

Objaśnienia:

Grupa ME (zapalenie opon wywołane wirusem ECHO 30), K1 (dzieci zdrowe)

a_1, a_2, a_3 – różnice znamienne statystycznie między grupami badanymi, a grupą odniesienia K1 na poziomach istotności odpowiednio $p \leq 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$

b_1, b_2, b_3 – różnice znamienne statystycznie między grupami badanymi ME w 1. i 14. dobie na poziomach istotności odpowiednio $p \leq 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$

Tabela II. Stężenie (mediana, rozstęp w mg/l) oznaczonych białek ostrej fazy w płynie mózgowo-rdzeniowym dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym wirusem ECHO 30

Table II. Cerebrospinal fluid concentration (median, range in mg/l) of the acute phase proteins in children with meningitis caused by ECHO 30

Oznaczane białko	Grupa ME 1.doba (n=51)	Grupa ME 14.doba (n=49)	Grupa K2 (n=19)
CRP	1,0 b_2 (0,7 – 4,3)	0,8 (0,1 – 11,0)	1,0 (0,3 – 1,7)
HPT	3,8 a_2 (2,2 – 9,1)	3,7 a_2 (2,0 – 6,4)	2,3 (0,8 – 6,9)
Składnik C3	7,3 b_1 (5,2 – 30,2)	8,1 a_1 (6,9 – 14,9)	6,7 (5,0 – 8,7)

Objaśnienia:

Grupa ME (zapalenie opon wywołane wirusem ECHO 30), K2 (grupa odniesienia do badań w pmr)

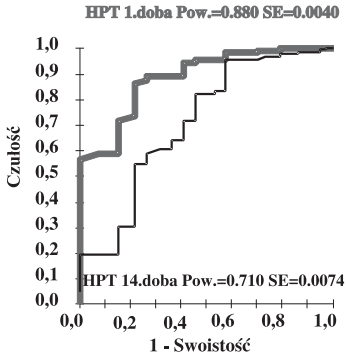
a_1, a_2, a_3 – różnice znamienne statystycznie między grupami badanymi, a grupą odniesienia K2 na poziomach istotności odpowiednio $p \leq 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$

b_1, b_2, b_3 – różnice znamienne statystycznie między grupami badanymi ME w 1. i 14. dobie na poziomach istotności odpowiednio $p \leq 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$

Badanie stężeń CRP i składnika C3 dopełniacza w pmr grupy badanej nie wykazało żadnych istotnych różnic w porównaniu do grupy K2. Zaobserwowano jedynie znamienny wzrost stężenia HPT w 1. i 14. dobie w porównaniu do grupy odniesienia.

Do pogłębionej oceny statystycznej zakwalifikowano te parametry, które po wstępnej analizie statystycznej wykazywały istotne różnice w grupie dzieci chorych na zom, wywołanego wirusem ECHO 30 w porównaniu do grup odniesienia K1 i K2. Były to, jak wynika z powyższego opisu badań, następujące parametry: AAG, HPT i C3 w surowicy krwi oraz HPT w pmr.

Z zastosowaniem krzywych ROC wyliczono efektywność diagnostyczną. Szczegółowe wyniki przedstawiono na ryc. 1, 2 i 3. Najwyższe wartości dla efektywności diagno-



Cz = 94 %
Sw = 59 %
Ef = 86 %

Cz = 95 %
Sw = 42 %
Ef = 80 %

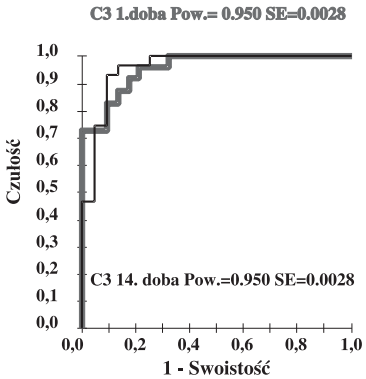
Ryc. 1. Efektywność diagnostyczna oznaczeń stężeń HPT w surowicy krwi u dzieci z meningitis wywołanego wirusem ECHO-30 w 1. i 14. dobie hospitalizacji

Fig. 1. Diagnostic power for determinations of HPT serum concentrations in children with meningitis caused by ECHOVIRUS 30 on Day 1 and Day 14 of hospitalization

Objaśnienia do rycin:

ROC – Relative Operating Characteristic Curve
Cz – Czułość
Sw – Swoistość
Ef – Efektywność
Pow. – Względna powierzchnia pod krzywą ROC
SE – Błąd standardowy

ROC – Relative Operating Characteristic Curve
Se – Sensitivity
Sp – Specificity
Ef – Efficiency
Area – Area Under The ROC Curve
SE – Standard Error

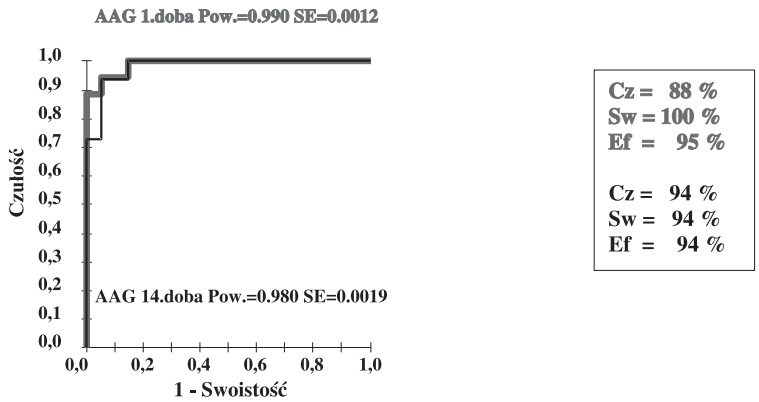


Cz = 73 %
Sw = 100 %
Ef = 87 %

Cz = 93 %
Sw = 90 %
Ef = 92 %

Ryc. 2. Efektywność diagnostyczna oznaczeń stężeń C3 w surowicy krwi u dzieci z meningitis wywołanego wirusem ECHO-30 w 1. i 14. dobie hospitalizacji

Fig. 2. Diagnostic power for determinations of C3 serum concentrations in children with meningitis caused by ECHOVIRUS 30 on Day 1 and Day 14 of hospitalization



Ryc. 3. Efektywność diagnostyczna oznaczeń stężeń AAG w surowicy krwi u dzieci z meningitis wywołanego wirusem ECHO-30 w 1. i 14. dobie hospitalizacji

Fig. 3. Diagnostic power for determinations of AAG serum concentrations in children with meningitis caused by ECHOVIRUS 30 on Day 1 and Day 14 of hospitalization

stycznej odnotowano dla oznaczeń AAG w surowicy krwi w 1. i 14. dobie hospitalizacji odpowiednio: 94.6 i 94.3%, z mocą diagnostyczną oznaczeń mierzoną względną powierzchnią pod krzywą ROC (pROC) odpowiednio: 0,9886 i 0,9796. Mniejsze wartości czułości, swoistości i mocy diagnostycznej uzyskano dla HPT i składnika C3 dopełniacza.

DYSKUSJA

Oznaczanie stężeń bof jest dobrym, powszechnie stosowanym markerem stanów ostrych, szczególnie chorób infekcyjnych. U dzieci objawy kliniczne w chorobach infekcyjnych manifestują się wyraźniej niż u dorosłych. Również sama reakcja ostrej fazy jest silniej zaznaczona.

Na dzień dzisiejszy nie ma żadnych obiektywnych danych wskazujących, że oznaczanie stężeń CRP stanowi jedyne, decydujące kryterium dla podjęcia decyzji o rozpoznaniu lub kontynuowaniu leczenia przeciwbakteryjnego u pacjentów z zakażeniami bakteryjnymi: zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, bakteriemią, zapaleniem płuc i innymi. Może jednak stanowić kryterium uzupełniające, a więc nie należy do tzw. „złotych standardów" (3). Tym bardziej można założyć, że użyteczność diagnostyczna oznaczeń CRP w surowicy w wirusowym zom, wywołanym wirusem ECHO 30 jest niewystarczająca.

Liczni badacze weryfikują dziś inne, znane wcześniej testy, w tym obraz białokrwinkowy pmr (4,5) oraz poszukują nowych testów jak oznaczanie prokalcytoniny (6,7). Efektywność diagnostyczną próbuje się poprawić również w oparciu o oznaczenia innych niż CRP białek lub oznaczając równocześnie zestaw kilku białek, które w sposób istotny poprawiają efektywność w różnicowaniu i przebiegu zom, nie tylko bakteryjnego lecz również wirusowego (8).

W nielicznych publikacjach oceniano rolę i przydatność diagnostyczną w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu zakażeń takich białek ostrej fazy jak: HPT, AAG, AAT,

ceruroplazminy (CER) i α_2-makroglobuliny (AMG) (9–16). Dotyczyło to jednak chorób o etiologii bakteryjnej, jak np: zapalenia mózgu (17) czy posocznicy (18). We wszystkich tych pracach potwierdzono pełną przydatność oznaczeń bof w surowicy krwi w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu zakażeń bakteryjnych oraz efektywności terapii antybiotykowej. Podobnie jak oznaczanie CRP, ocena stężeń innych bof nie jest zaliczana do złotych standardów.

W przeprowadzonych przez nas badaniach u dzieci chorych na zom o jednorodnej etiologii – wywołanej wirusem ECHO 30 w porównaniu do grupy odniesienia, zaznaczył się znamienny wzrost stężeń w surowicy i pmr takich białek jak: HPT, AAG i składnika C3 dopełniacza w 1. i 14. dobie hospitalizacji. Pogłębiona analiza statystyczna w oparciu o krzywe ROC oznaczeń stężeń AAG i HPT i składnika C3 dopełniacza w surowicy krwi potwierdziła ich dużą wartość diagnostyczną w zom, wywołanym wirusem ECHO 30.

Do analizy efektywności diagnostycznej oznaczeń BOF, a tym samym ich użyteczności klinicznej, wykorzystano nowoczesną metodę określenia z użyciem krzywych ROC. Metoda ta stosowana od kilku lat (8,19,20), wykorzystując modele matematyczne, łączy czułość i swoistość diagnostyczną, przedstawiając je w formie wykresów i wyliczonych względnych powierzchni pod krzywymi ROC.

Badania potwierdziły wyniki badań prezentowanych w części I (2). Wykazały bowiem, że w przebiegu wirusowego zom o różnej etiologii, wywołana została reakcja ostrej fazy. Nasilenie tej reakcji wprawdzie nie było silne, jednak na tyle wyraźne, że pozwoliło to na wykazanie dużej mocy diagnostycznej oznaczeń niektórych bof. Do najbardziej przydatnych w tym zakresie należą: HPT i AAG.

Uznany marker stanów infekcyjnych i zapalnych jakim jest CRP, nie wykazuje właściwości dających podstawę do jego wykorzystania w diagnozowaniu wirusowego zom. Jednakże odpowiedź ostrej fazy w wirusowym, a nie bakteryjnym zom jest znacznie słabsza i dlatego, prawdopodobnie ze względu na krótki okres półtrwania CRP, wynoszący ok. 19 godz. (21), jego użyteczność jest niska.

Problem użyteczności klinicznej oznaczeń bof w zom o etiologii niebakteryjnej jest nadal otwarty i wymaga dalszych badań.

WNIOSKI

1. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci wywołane wirusem ECHO 30 wywołuje słabą reakcję ostrej fazy, bardziej widoczną we krwi niż w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wyrazem tego jest znamienny wzrost w 1. i 14. dobie hospitalizacji stężeń: w płynie mózgowo-rdzeniowym α_2-haptoglobiny, a w surowicy – α_1-kwaśnej glikoproteiny, składnika C3 dopełniacza i α_2-haptoglobiny.
2. Oznaczenia stężeń α_1-kwaśnej glikoproteiny, składnika C3 dopełniacza i α_2-haptoglobiny w surowicy, odmiennie niż w płynie mózgowo-rdzeniowym, wykazują dużą moc diagnostyczną dla wykrywania i monitorowania przebiegu tej postaci zom.
3. Oznaczenia stężenia białka C-reaktywnego w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy, najprawdopodobniej z uwagi na jego krótki okres półtrwania, ma wątpliwą moc diagnostyczną w diagnozowaniu i monitorowaniu przebiegu tej postaci zom.

B Mamełka, M Łobos, M Sass-Just, D Dworniak, A Urbaniak, M Terlecka, M Paradowski

DOES THE ASSAYING OF ACUTE PHASE PROTEIN CONCENTRATIONS IN CEREBROSPINAL FLUID AND/OR IN SERUM IN PATIENT WITH VIRAL MENINGITIS IS DIAGNOSTIC VALUE?

PART II. LYMPHOCYTIC MENINGITIS CAUSED BY ECHO 30 VIRUS

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate dynamics of selected acute phase proteins in serum and cerebrospinal fluid (CSF) in children with viral meningitis and to assess diagnostic power of protein determination for detection and treatment monitoring.

51 children with viral meningitis caused by ECHO 30 virus were included in the study group. Concentration of C-reactive protein (CRP), α_1-antitrypsin (AAT), α_1-acid glycoprotein (AAG), α_2-haptoglobin (HPT) and C3 complement fragment were determined in serum and CSF at entry and at day 14 after admittance to hospital. Control group for serum determination consisted in 30 healthy children (Group K1) and control group for CSF determination consisted in 19 hospitalized children in whom the diagnosis of meningitis was not confirmed (group K2).

The greatest rise of acute phase proteins concentration was observed in children in case of HPT, AAG and C3 complement when determined in serum.

Meningitis in children that was caused by ECHO 30 virus produces slight acute phase reaction that is more evident in serum than in CSF. It is confirmed by remarkable increase of AAG, HPT, C3 complement in serum and HPT in CSF either at entry or at the day 14. The determination of AAG, HPT and C3 complement in serum have diagnostic power that is strong enough to meningitis diagnostics and monitoring of treatment.

PIŚMIENNICTWO

1. Żabicka J. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu w 1996 roku. Przegl Epidemiol 1998; 52:49–60.
2. Łobos M, Rusinek A, Paradowski M, i in. Czy oznaczanie stężeń białek ostrej fazy w płynie mózgowo-rdzeniowym lub/i w surowicy w wirusowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci ma znaczenie diagnostyczne? Część I. Limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane wirusem nagminnego zapalenia przyusznic. Przegl Epidemiol 2002;56:615–22.
3. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1997;16:735–746.
4. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. Pediatrics 2000; Feb 105:316–9.
5. Jaeger F, Leroy J, Duchene F, i in. Validation of a diagnosis model for differentiating bacterial from viral meningitis in infants and children under 3.5 years of age. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000 Jun; 19:418–21.
6. Enguix A, Rey C, Concha A, i in. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in cricitally ill neonates and children. Intensive Care Med 2001 Jan; 27:211–5.
7. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Scand J Clin Lab Invest 2001;61:567–74.
8. Paradowski M, Łobos M, Majda J. Moc diagnostyczna wybranych konfiguracji białek ostrej fazy w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym dla różnicowania ropnego i limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Diag Lab 1995,3:337–346.

9. Gutteberg TJ, Flaegstad T, Jorgensen T Lactoferrin. C-rective protein, alpha-1-antitrypsin and immunoglobulin G A in cerebrospinal fluid in meningitis. Acta Paediatr Scand 1986;75:569–72.
10. Hoffman HD, Donald PR, Hanekom C. i in. Cerebrospinal fluid alpha-1-antitrypsin- alpha-1-antitrypsin – elastase complex levels in meningitis. Eur J Clin Invest 1989;19:26–29.
11. Immanuel C, Acharyulu GS, Kannapiran M, i in. Acute phase proteins in tuberculous patients. Indian J Chest Dis Allied Sci 1990;32:15–23.
12. Romm AR, Roslyi IM, Kozlov AV, i in. Role of ceruloplasmin, trnsferrin and lipid peroxidation in bacterial infections of the CNS. Biull Eksp Biol Med 1988;105:672–674.
13. Speer CP, Rethwilm M, Gahr M. Elastase-alpha-1-proteinase inhibitor: an early indicator of septicemia and bacterial meningitis in children. J Pediatr 1987;111:667–671.
14. Van Wees J, Tegtmeyer FK, Otte J, i in. Proteinase – antyproteinase imbalance in meningitis determination of alpha 1 proteinase inhibitor (alpha 1 PI), elastase-alpha 1PI complex, and elastase inhibition capacity in cerebrospinal fluid. Klin Wochenschr 1990;68:1054–1058.
15. Virji MA, Diven WF, Kelly RH. CSF alpha-2macroglobulin and C-reactive protein as aids to rapid diagnosis of acute bacterial meningitis. Clin Chim Acta 1985;148:31–37.
16. Vrethem M, Ohman S, von Schenck H, i in. Comparison of concentration of orosomucoid in serum and cerebrospinal fluid in different neurological diseases. Acta Neurol Scand 1987;75: 328–244.
17. Koppi S, Gillhofer W. Differential diagnostic significance of C-reactive protein in meningoencephalitis. Wien Med Wochenschr 1988;138:75–80.
18. Speer CP, Bruns A, Gahr M. Sequential determination of CRP, alpha-1-antitrypsin and haptoglobin in neonatal septicaemia. Acta Paediatr Scand 1983;72:679–683.
19. Mamełka B, Paradowski M, Łobos M. Wartość diagnostyczna oznaczeń stężeń α_2-haptoglobiny (HPT) i α_1-kwaśnej glikoproteiny (AAG) w surowicy krwi w diagnozowaniu meningitis wywołanego wirusem ECHO 30 u dzieci. XII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Analityków Wojska Polskiego, Waplewo, 26–28 maja 1999. Streszczenia referatów, ref. 2.
20. Jekel M, Paradowski M, Łobos M, i in. Wartość diagnostyczna oznaczeń białka C-reaktywnego w surowicy w ocenie wczesnych infekcji bakteryjnych u noworodków. XII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Analityków Wojska Polskiego, Waplewo, 26-28 maja 1999. Streszczenia referatów, ref. 3.
21. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and Scintigraphic Studies of Radioiodinated Human C-reactive Protein in Health and Disease. J Clin Invest 1993;90:1351–1357.

Otrzymano: 24.10.2003 r.

Adres pierwszego autora:

Beata Mamełka
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 2
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej
90-549 Łódź
ul. Żeromskiego 113
tel. (42) 6393653 faks (42) 6393650
e-mail: bmamelka@plusnet.pl