

*Marek Paradowski\*, Mariusz Szablewski\*\*, Sławomir Piątas\*\*, Jacek Majda\*\**

**ZABURZENIA BIOCHEMICZNE U CHORYCH Z ZESPOŁEM  
UOGÓLNIONEJ ODPOWIEDZI ZAPALNEJ (SIRS) I SEPSĄ.  
CZ. I. ZABURZENIA BIOCHEMICZNE U CHORYCH Z SEPSĄ**

\*Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej Katedry Diagnostyki  
Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: Marek Paradowski

\*\*Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką  
SPZOZ we Wrocławiu

Kierownik: Jacek Majda

*Analiza przemian biochemicznych zachodzących w przebiegu SIRS i sepsy skłania do krytycznego ustosunkowania się do aktualnie obowiązujących kryteriów tych stanów. Są one bowiem niespecyficzne i w sposób niezadowolający określają stan aktualnej odpowiedzi immunologicznej organizmu, zarówno pod względem laboratoryjnym, jak i klinicznym. Zamyśłem projektu nowego podejścia do sepsy – PIRO jest stworzenie bardziej obiektywnego, mierzalnego systemu oceny stanu klinicznego chorego podejrzanego o sepsę.*

*Słowa kluczowe: SIRS, sepsa, PIRO*

*Key words: SIRS, sepsis, PIRO*

W Stanach Zjednoczonych rocznie odnotowuje się 751 000 przypadków ciężkiej sepsy. Przy całym postępie diagnostycznym i terapeutycznym częstość występowania przypadków sepsy wzrasta o 1,5% rocznie. Śmiertelność w tej grupie chorych wynosiła 28,5%, co daje 215 000 zgonów rocznie i była porównywalna ze śmiertelnością w przebiegu ostrej niewydolności serca. Średni koszt hospitalizacji jednego przypadku wyniósł 22 100 \$, koszt roczny ogółem to 47 miliardów \$. Sepsa pozostaje więc problemem zarówno medycznym, jak i ekonomicznym (1).

Pojęcia sepsy i zakażenia przez wiele lat były ze sobą utożsamiane. Obecnie są jednak rozpatrywane jako dwa odrębne zagadnienia. Zakażenie rozumiane jest jako epizod polegający na inwazji patogennych drobnoustrojów jak bakterie, wirusy, grzyby i inne, który wywołuje reakcję obronną. Sepsę natomiast należy rozumieć jako stan kliniczny chorego manifestujący się układową odpowiedzią zapalną indukowaną zakażeniem. Patofizjologiczne zależności pomiędzy takimi stanami jak zapalenie, zakażenie, uszkodzenie narząd-

dów stały się podstawą nazewnictwa, zaproponowanego przez *American College of Chest Physicians* i *Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) (2,3,4).

Wprowadzeniu terminu SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) przez ACCP/SCCM przyświecała idea zaspokojenia klinicznej potrzeby określenia chorego w stanie sugerującym posocznicę, ale u którego stan ten mogły spowodować również inne czynniki, nieinfekcyjne (urazy, oparzenia, zaburzenia krążeniowo-oddechowe, reakcje alergiczne, substancje toksyczne) (5,6).

Zgodnie z tym nazewnictwem, stosownie do zaleceń ACCP/SCCM, podstawę do rozpoznania SIRS stanowi stwierdzenie minimum dwóch z niżej wymienionych kryteriów (2-4,6):

- gorączka lub hipotermia (temperatura ciała  $>38,4^{\circ}\text{C}$  lub  $<36^{\circ}\text{C}$ ),
- tachykardia (akcja serca  $> 90$  uderzeń/min.),
- tachypnoe (częstość oddechów/praca respiratora  $> 20$ /min.) lub hiperwentylacja ( $\text{Pa CO}_2 < 32$  mmHg),
- leukocytoza  $> 12,0$  G/L lub leukopenia  $< 4$  G/L lub  $> 10\%$  niedojrzałych komórek.

Stosowanie ww. kryteriów w odniesieniu do chorych takich oddziałów jak chirurgiczne czy OIOM sprawia, iż SIRS jest tam zjawiskiem stosunkowo częstym. W oddziałach intensywnej terapii pooperacyjnej, w OIOM niejednokrotnie chorzy manifestujący objawy SIRS stanowią, w zależności od ośrodka, 52% do 93%. Wśród chorych manifestujących objawy SIRS zakażenie potwierdza się tylko u 25-50%. U pozostałych chorych reakcja zapalna wywołana bywa czynnikami nieinfekcyjnymi lub nie można było ustalić przyczyny zapalenia (5,7-11).

Jednak zgodnie z zaleceniami ACCP/SCCM, u chorych OIOM sepsę należy podejrzewać zawsze przy stwierdzeniu takich symptomów jak: gorączka lub hipotermia, niewyjaśniona tachykardia czy tachypnoe, hipoksemia tętnicza, wstrząs o nieznannej przyczynie, zaburzenia świadomości, spadek ciśnienia tętniczego, leukocytoza lub leukopenia, zmiany parametrów funkcji nerek i wątroby o nieznannej etiologii, trombocytopenia i/lub DIC. W takim rozumieniu SIRS jest każdorazowo stanem alarmującym, nakazującym wdrożenie procedury potwierdzania/wykluczania jego infekcyjnej etiologii, co w konsekwencji poprawia efektywność identyfikacji chorych rozwijających posocznicę (5).

Jeżeli podstawową przyczyną SIRS jest zakażenie, to zgodnie z kryteriami ACCP/SCCM stan taki nazywamy sepsą. Tak więc obecnie termin sepsa odnosi się do układowej odpowiedzi na infekcję rozpoznaną na podstawie grupy objawów klinicznych, zmian parametrów hemodynamicznych, hematologicznych i biochemicznych. Pomimo że sepsa jest typowym zespołem klinicznym rozpoznawanym w związku z zakażeniem, to należy pamiętać, że infekcja nie ujawnia się w każdym jej przypadku. Potwierdzenie udziału zakażenia w sepsie wymaga przestrzegania precyzyjnie określonych definicji jako kryteriów diagnostycznych zakażeń (definicje klinicznych postaci zakażeń wg CDC – *Centres Disease Control*, definicje zakażenia szpitalnego wg WHO, definicje zakażeń krwi wg *American College of Chest Physicians*) (2-5,12).

Sepsa z towarzyszącymi objawami MODS (*multiple organ dysfunction syndrome*), czyli zaburzeniami jednego lub więcej ważnych narządów lub układów oraz objawami hipoperfuzji narządowej, definiowana jest jako ciężka sepsa. Przyczyną tych zaburzeń jest rozległa uogólniona reakcja zapalna, przeważająca nad fizjologicznymi mechanizmami obronnymi organizmu. Wykładniki ciężkiej sepsy, stosownie do kryteriów ACCP/SCCM to (2-5):

- objawy sepsy
- symptomy dysfunkcji narządowej:
  - hipoksemia tętnicza –  $\text{PaO}_2 < \text{lub} = 70 \text{ mmHg}$  lub  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 280$
  - oliguria –  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$  lub  $700\text{ml}/24\text{h}$
  - kwasica – podwyższone stężenie mleczanów lub niewyjaśniona kwasica metaboliczna z  $\text{pH} < 7,3$  lub  $\text{BE} > \text{lub} = -5\text{mEq/l}$
  - hipotensja – ciśnienie tętnicze skurczowe  $< 90 \text{ mmHg}$  lub spadek ciśnienia skurczowego  $> 40 \text{ mmHg}$  od wartości wyjściowej
  - koagulopatia – wydłużenie APTT  $> \text{lub} = 20\%$  lub spadek liczby płytek krwi  $< 100 \times 10^9/\text{l}$ .

Dysfunkcja wielonarządowa najczęściej pogłębia się i przechodzi w zespół niewydolności wielonarządowej (MODS).

Najczęstsze zespoły kliniczne:

- płuca – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)
- nerki – ostra martwica cewek nerkowych
- ośrodkowy układ nerwowy – encefalopatia metaboliczna
- układ krzepnięcia – zespół rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego (*disseminated intravascular coagulation* – DIC)
  - układ krążenia – hiperdynamiczny spadek ciśnienia krwi
  - przewód pokarmowy – porażenie żołądka, niedrożność jelit
  - wątroba – ostre niezakaźne zapalenie wątroby
  - nadnercza – ostra niewydolność nadnerczy
  - mięśnie szkieletowe – rabdomioliza.

Pojawienie się w przebiegu sepsy lub ciężkiej sepsy głębokich zaburzeń hemodynamicznych (hipotensji tętniczej), opornych na przetaczanie płynów, wymagających zastosowania wazopresorów, pozwala na rozpoznanie wstrząsu septycznego. Najczęściej izolowanymi patogenami w przypadkach wstrząsu septycznego, jak również ciężkiej sepsie są szczepy Gram – ujemne (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*), gronkowce (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) oraz *Enterococcus* (2-5,10).

Infekcja rozpoczyna się, gdy mikroorganizm przekroczy bariery ochronne gospodarza – błony śluzowe lub skórę. W zależności od wirulencji mikroorganizmu, immunokompetencji chorego oraz jego lokalnych sił obronnych dochodzi (lub nie) do inwazji mikroorganizmów do łożyska naczyniowego. Toksyczne produkty bakteryjne w krążeniu aktywują system obrony gospodarza, m.in. czynniki osoczowe (układ krzepnięcia, dopełniacza) oraz elementy komórkowe (neutrofile, monocyty, makrofagi, śródbłonek). Pobudzone komórki produkują potencjalnie toksyczne mediatory (TNF, IL-1, kininy, eikozanoidy, PAF, tlenek azotu), które wzmacniają odpowiedź zapalną. W obecności toksyn bakteryjnych dochodzi do eskalacji odpowiedzi immunologicznej, co prowadzi do wstrząsu, niewydolności wielonarządowej, a niekiedy śmierci (13-16).

Obecnie uważa się, iż optymalne i uniwersalne leczenie przyczynowe sepsy opiera się, oprócz antybiotykoterapii, na ingerencji na poziomie kaskady zapalnej (13).

Zapalenie jest reakcją, będącą odpowiedzią ustroju na inwazję czynnika zakaźnego na bodziec antygenowy lub nawet na prosty uraz fizyczny. Komórki układu odpornościowego są szeroko rozprzestrzenione w ustroju. Podczas reakcji zapalnej dochodzi do skupiania

komórek układu odpornościowego i ich produktów w miejscu zadziałania czynnika prozapalnego. Proces ten charakteryzują trzy główne zjawiska:

- zwiększony napływ krwi do zajętego obszaru,
- zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych w wyniku obkurczenia się komórek śródbłonna oraz zwiększonego transportu pęcherzykowego poprzez śródbłonki. Reakcja taka zapewnia dostęp do miejsc zapalenia przeciwciał, dopełniacza i składników innych układów enzymatycznych osocza,
- migracja leukocytów, monocytów, limfocytów z naczyń do otaczających tkanek. Ruch leukocytów podczas przechodzenia przez drobne naczynia ulega spowolnieniu. Dochodzi do toczenia się leukocytów po powierzchni śródbłonna. W procesie związania leukocytów pośredniczą liczne śródbłonkowe cząsteczki adhezji (ICAM-1, ICAM-2 ulegające ekspresji pod wpływem cytokin – TNF- $\alpha$ , IL-1), integryny ( $\beta$ 2, LFA-1, VLA-4, CR3 – po ekspresji na leukocytach wiążące CAM śródbłonna) oraz selektyny (grupa cząsteczek adhezyjnych, wiążących węglowodany na leukocytach i śródbłonkach). Niektóre populacje limfocytów, bazofile, eozynofile wiążą się poprzez integrynę VLA-4 z naczyniowymi cząsteczkami adhezji VCAM-1. Zatrzymane komórki podlegają aktywacji pod wpływem cytokin, związków chemotaktycznych. Dochodzi do indukcji programu migracji. Komórki nawiązują kontakt z błoną podstawną przy pomocy nowych zestawów cząsteczek adhezji (VCAM-1, MAdCAM-1) i przemieszczają się pod śródbłonek. Zostają uwolnione enzymy, które trawią kolagen i inne składniki błony podstawnej. Poprzez uszkodzony śródbłonek do tkanek wnikają składniki osocza oraz mediatory reakcji zapalnej (14-16).

Rozwój odpowiedzi zapalnej regulują mediatory reakcji zapalnej: cytokiny, produkty układów enzymatycznych osocza, eikozanoidy.

**C h e m o k i n y** – są grupą co najmniej 25 cytokin o małych cząsteczkach, syntetyzowanych głównie przez komórki śródbłonna, neutrofile, monocyty, makrofagi, z których wszystkie wiążą heparynę. Cząsteczki te uwalniane są w miejscach zapalenia i mogą przyczepiać się do grup siarczanu heparyny, obecnych na powierzchni śródbłonna. Cząsteczki chemotaktyczne pobudzają migrację i nadają kierunek ruchowi komórek obronnych w stronę rosnącego stężenia cząsteczek chemotaktycznych. Przyczepione do śródbłonna chemokiny mogą selektywnie pobudzać komórki związane wcześniej przez selektyny, zwiększając powinowactwo integryn śródbłonna. Oddziaływanie chemokin jest wielokierunkowe. Niektóre z chemokin pobudzają komórki. Na przykład białko zapalne makrofagów MIP-1 $\beta$  selektywnie pobudza limfocyty T CD8. Komórki, które jako pierwsze przybywają do miejsca zapalenia po aktywacji, są zdolne do pobudzania napływu kolejnych komórek. Na przykład IL-8, wydzielana przez aktywowane monocyty, może powodować chemotaksję neutrofilów i bazofilów. Składniki układu dopełniacza C3a C5a wywołują skurcz mięśni gładkich i degranulację komórek tucznych, ponadto C5a przyciąga i aktywuje neutrofile. Bezpośrednie działanie chemotaktyczne wywierają również produkty bakteryjne (14,17,26). Cytokiny zapewniają wymianę sygnałów między komórkami w czasie rozwoju odpowiedzi zapalnej. Jednym z mechanizmów odgrywających kluczową rolę w początkowym okresie zapalenia, niezależnym od odpowiedzi komórek T lub przeciwciał, jest uwolnienie cytokin (17,18,26). We wstępnych stadiach zapalenia dochodzi do uwalniania IL-1 i IL-6 z granulocytów, makrofagów pod wpływem takich czynników jak endotoksyna (LPS – lipopolisacharyd), egzotoksyny, TNF- $\alpha$ . Wszystkie organizmy inwazyjne posiadają cząsteczki zdolne do indukowania uwalniania cytokin i chemokin z makrofagów i innych

komórek obronnych. Do najsilniejszych składników drobnoustrojów wywołujących ten efekt należy endotoksyna. Jest to lipopolisacharyd uwalniany z chwilą rozpadu komórki Gramm (-). LPS po połączeniu z białkiem staje się ligandem dla powierzchniowego receptora monocytów CD 14. Aktywowane w ten sposób granulocyty i makrofagi uwalniają całą kaskadę mediatorów endogennych – cytokiny, eikosanoidy, proteazy, aktywne formy tlenowe, tlenek azotu (14, 15, 19). Głównym mediatorem uwalnianym przyżyciowo przez komórkę Gramm (+) jest egzotoksyna, jakkolwiek uogólniony odczyn zapalny może zostać wywołany również przez elementy jej ściany komórkowej (peptydoglikany, kwas teichoinowy). Cytokiny (TNF, IL-1, IL-6) są w procesie reakcji zapalnej pierwszym pośrednikiem większości efektów biologicznych, następnie białka układu dopełniacza, eikosanoidy i kininy (17, 18). Główne efekty biologiczne obejmują takie zjawiska, jak:

- gorączka,
- leukocytoza,
- katabolizm mięśni poprzecznie prążkowanych z przesunięciem aminokwasów do wątroby,
- obniżenie stężenia Fe i Zn w osoczu,
- wzrost syntezy białek ostrej fazy.

Reakcja ostrej fazy jest wczesnym, niespecyficznym odczynem organizmu na bodźce szkodliwe (uraz mechaniczny, termiczny, martwicę tkanek, zakażenie), w której pod wpływem IL-6 indukowanej przez IL-1 i TNF $\alpha$ , następuje wzrost stężeń białek specyficznych zwanych białkami ostrej fazy (17, 18, 20). Główną rolą białek ostrej fazy jest umożliwienie organizmowi szybkiego odzyskania zachwianej homeostazy poprzez:

- stymulację procesów naprawczych i odtwórczych,
- oddziaływanie immunosupresyjne na limfocyty T i B,
- hamowanie aktywności enzymów proteolitycznych.

**Układ enzymów osocza.** Istnieją cztery główne układy enzymów osocza, uczestniczące w regulacji procesu zapalnego: układ krzepnięcia, fibrynolizy, układ kinin i układ dopełniacza. Układ kinin wytwarza mediatory bradykininę i lizylobradyninę (kalidynę). Bradykinina stanowi silny nonapeptyd naczynioruchowy, powodujący rozszerzenie drobnych żył, skurcz mięśni gładkich oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń. Bradykinina powstaje po aktywacji czynnika Hagemana, podczas gdy kalidyna powstaje po aktywacji układu plazminy lub w wyniku działania enzymów uwalnianych z uszkodzonych tkanek (16, 21).

**Produkty komórek pomocniczych – eikosanoidy –** metabolity kwasu arachidonowego, zalicza się do nich prostaglandyny, tromboksan (szlak cyklooksygenazy) oraz leukotrieny (szlak lipooksygenazy). Źródłem eikosanoidów są neutrofile, makrofagi, płytki krwi, komórki tuczne, komórki śródbłonna naczyniowego. Prostacyklina PGI<sub>2</sub> rozkurcza włóscizki i oskrzeliki, zmniejsza aktywność płytek krwi oraz uszczelnia śródbłonki, podczas gdy działanie tromboksanu TxA<sub>2</sub> jest we wszystkich tych punktach odwrotne. Podobnie przeciwstawne działanie cechuje prostaglandyny E<sub>2</sub> i F<sub>2a</sub> (PGE<sub>2</sub> i PGF<sub>2a</sub>). Leukotrieny działają silnie chemotaktycznie w stosunku do neutrofilii, a ponadto wywołują wazodilację i bronchospazm oraz wzrost przepuszczalności śródbłonna (12, 16, 17).

Wymienione wcześniej mediatory nie wyczerpują listy aktywnych biologicznie substancji, zaangażowanych w rozwój reakcji zapalnej. Znane są także prozapalne właściwości katecholamin, endogennych opioidów, histaminy, kortyzolu, ACTH, aktywnych form

tlenowych, produktów degradacji fibrynogenu i innych. Zasadniczymi efektami biologicznymi zainicjowanej reakcji zapalnej jako formy odpowiedzi organizmu na czynnik uszkodzający, mogą być zarówno procesy naprawcze, odtwórcze, jak i śmierć komórki. Nadmierna reakcja zapalna aktywuje rozwój zapalenia i sama w sobie staje się czynnikiem uszkodzającym, prowadząc do rozległego i postępującego uszkodzenia tkanek (13-16).

Jak wcześniej wspomniano, toksyczne produkty bakteryjne w krążeniu, pobudzając system obrony gospodarza, aktywują także układ krzepnięcia. Endotoksyny posiadają zdolność bezpośredniej aktywacji czynnika XII, jak również uszkodzenia komórek śródbłonna z następowym ich złuszczeniem i odsłonięciem włókien kolagenowych w błonie podstawnej. Aktywacja czynników krzepnięcia może być także wynikiem rozpadu granulocytów wielojądrowych i uwolnieniem ziarnistości zawierających elastazę. Sam proces zapalny staje się elementem prokoagulacyjnym, a w efekcie destrukcyjnym. Wystąpienie zespołu rozsianego krzepnięcia śródnacyniowego (DIC) u chorych z ciężkimi zakażeniami, a szczególnie w ciężkiej posocznicy nie jest zjawiskiem rzadkim. Większość przypadków tego powikłania występuje w przebiegu zakażeń drobnoustrojami Gramm (-), jakkolwiek opisywano przypadki aktywacji układu krzepnięcia w przebiegu zakażeń drobnoustrojami Gramm (+) i beztlenowcami (21). Rozpoznawanie aktywacji układu krzepnięcia i wtórnej aktywacji fibrylizacji jest kolejnym problemem, który należałoby rozpatrywać w aspekcie klinicznym i laboratoryjnym.

Aktualnie stosowane kryteria SIRS, który stanowi jeden z dwóch warunków rozpoznania posocznicy, w sposób niezadowolający określają stan aktualnej odpowiedzi immunologicznej organizmu, zarówno pod kątem laboratoryjnym jak i klinicznym. Kryteria są niespecyficzne, mogą być łatwo spełnione (częstoskurcz, przyspieszony oddech) jak również niespełnione, mimo istniejącej sepsy (gorączka, leukocytoza). Drugie kryterium sepsy określane jako klinicznie potwierdzona infekcja, zawiera element niepewności – fałszywie ujemne lub fałszywie dodatnie wyniki posiewów mikrobiologicznych. Przekłada się to na trudności w odróżnieniu takich stanów jak kolonizacja, zakażenie, rodząc w efekcie niepewność w ocenie stanu klinicznego chorego.

Dotychczas stosowane w OIOM systemy, skale oceny stanu klinicznego i prognozowania ryzyka zgonu chorych są przedmiotem nieustającej dyskusji co do ich wiarygodności i w efekcie użyteczności klinicznej.

Powstaje zatem pytanie: co jest potrzebne, aby zminimalizować straty społeczne i ekonomiczne wynikające z problemu sepsy? Odpowiedź jest jednoznaczna:

- wdrożenie lepszej (dokładniejszej) i szybszej diagnostyki sepsy,
- dokonanie szybkiej i wiarygodnej kwalifikacji chorych w zależności od stopnia ciężkości choroby oraz w zależności od stopnia wzrastającego ryzyka śmierci.

Zamysłem projektu nowego podejścia do sepsy – PIRO (*Predisposition, Infection/Insult, Response, Organ disfunction*) jest stworzenie bardziej obiektywnego, mierzalnego systemu oceny stanu klinicznego chorego podejrzanego o sepsę (22).

Propozycjami nowego podejścia do sepsy są:

- *Predisposition* – ocena skłonności osobniczej do zapadalności na posocznice (czynniki genetyczne, immunosupresja, schorzenia przewlekłe)
- *Infection/Insult* – potwierdzenie zakażenia poprzez badanie produktów mikrobiologicznych np. DNA

- *Response* – ocena immunologicznej odpowiedzi organizmu poprzez zastosowanie oznaczeń stężeń specyficznych biomarkerów np. prokalcytonina (PCT)
- *Organ disfunction* – ocenę dynamicznego pomiaru odpowiedzi komórkowej na udar (np. apoptoza).

Nowy system stwarza możliwości:

- wczesnej/poprawnej diagnozy stanu chorego /ciężkości choroby,
- identyfikacji chorych, którzy potrzebują specyficznego monitoringu i wsparcia (pacjenci ze wzrastającym ryzykiem zgonu),
- identyfikacji chorych, którzy mogą skorzystać na zastosowaniu specyficznej nowoczesnej terapii.

Nie można oddzielić obrazu klinicznego od badań laboratoryjnych, nowoczesne parametry laboratoryjne niosą ze sobą nowe możliwości pozyskania informacji o stanie zdrowia chorego. W następnej publikacji zaprezentujemy dane dotyczące klinicznej użyteczności badań laboratoryjnych w diagnozowaniu, monitorowaniu leczenia i rokowaniu przebiegu sepsy.

*M Paradowski, A Szablewski, S Piątas, J Majda*

BIOCHEMICAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS) AND SEPSIS. PART I. BIOCHEMICAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH SEPSIS

SUMMARY

Analysis of biochemical transformations occurring in the course of SIRS and sepsis inclines a critical attitude towards, obligatory nowadays, criteria of these states. They are non-specific and, in an unsatisfying way, they define the state of a current immunological response of the organism from the laboratory as well as clinical point of view. The purpose of the project of a new approach to sepsis – PIRO is to create a more objective, measurable system of evaluation of clinical state of a patient suspected of sepsis.

PIŚMIENNICTWO

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29 (7): 1303-10.
2. Abraham E, Matthay MA. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000; 28 (1): 232-235.
3. Bone RC, Fiscer CJ. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
4. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1789-1795.
5. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 (1): 3-9.
6. Nathens AB, Marshall JC. Sepsis, SIRS, and MODS: What's in a Name? *World J Surg* 1996; 20 (4): 386-391.

7. Alberti C, Brun-Buisson C. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28 (2): 108-121.
8. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26 (1): 064-074.
9. Knotzer H., Mayr A. Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: a case-controlled epidemiologic study. *Intensive Care Med* 2000; 26 (7): 908-914.
10. Menger MD, Vollmar B. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in surgical patients. *Intensive Care Med* 1996; 22 (6): 616-617.
11. Rangel-Frausto MS, Pittet D. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273 (2): 117-123.
12. Reis J, Grzybowski J. CDC definitions for nosocomial infections. *Zakazenia* 1997; 1: 20-32.
13. Hoflich C, Volk HD. Immunomodulation in sepsis. *Chirurg* 2002; 73 (11): 1100 -1104.
14. Jilma B, Blann A, Pernstorfer T, Stohlawetz P, i in. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 857-863.
15. Mansson P. Critical role of P-selectin-dependent rolling in tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced leukocyte adhesion and extravascular recruitment in vivo. *Arch Pharmacology* 2000; 362 (2): 190-196.
16. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30 (5): 302-312.
17. Schultz MJ, Rijneveld AW. Cytokines and host defense in pneumonia. *Intensivmed* 1999; 36 (3): 270-275.
18. Dehne MG, Sablotzki A. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 2002; 28 (6): 535-542.
19. Oberhoffer M, Stonans I. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Med* 1999; 134 (1): 49-55.
20. Biasucci L. C – reactive protein and dangerous liaisons. *Eur Heart J* 2000; 21: 1560-1562.
21. Engelmann B, Luther T. Intravascular tissue factor pathway – a model for rapid initiation of coagulation within the blood vessel. *Thromb Haemost* 2003; 89 (1): 3-8.
22. Levy MM, Fink MP. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31 (4): 1250-6.

Otrzymano: 21.06.2005 r.

**Adres Autorów:**

Prof. dr hab. Marek Paradowski  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej Katedry Diagnostyki  
Laboratoryjnej UM w Łodzi  
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź  
paradowski@skwam.lodz.pl

Mariusz Szablewski, Sławomir Piątas, Jacek Majda  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką  
SPZOZ we Wrocławiu  
ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław