

Katarzyna Hryckiewicz*, Jacek Juszczyk*, Alfred Samet**, Elżbieta Arlukowicz**,
Anna Śledzińska**, Beata Bolewska*

PROKALCYTONINA JAKO MARKER DIAGNOSTYCZNY ZESPOŁU UOGÓLNIONEJ REAKCJI ZAPALNEJ (SIRS) I POSOCZNICY

* Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM w Poznaniu

Kierownik: Jacek Juszczyk

** Zakład Mikrobiologii Klinicznej SPSK Nr 1 AM w Gdańsku

Praca zawiera próbę określenia wartości diagnostycznej i prognostycznej stężenia prokalcytoniny (PCT) w surowicy chorych z rozpoznaną posocznicą oraz zespołem uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS), a także zależności między stężeniem PCT a etiologią posocznicy. Badanie PCT z zastosowaniem metody immunoluminometrycznej oraz immunochromatograficznej przeprowadzono w grupie 126 chorych, w tym u pięciu pacjentów z rozpoznaniem podostrego bakteryjnego zapalenia wsierdza (endocarditis lenta).

Słowa kluczowe: prokalcytonina, posocznica, SIRS

Key words: procalcitonin, sepsis, SIRS

WSTĘP

Pojęcie posocznicy, wywodzące się ze starogreckiego słowa *sepsis*, określa układową reakcję organizmu na zakażenie. W 1992 roku zaproponowano nowe pojęcie posocznicy (1), w którym zespół objawów klinicznych, hemodynamicznych, hematologicznych i biochemicznych, będący podstawą rozpoznania posocznicy, jest częścią odpowiedzi zapalnej całego organizmu (SIRS). Od ponad dziesięciu lat trwają badania nad mediatorami reakcji zapalnej i ich zastosowaniem w rozpoznawaniu oraz leczeniu posocznicy, a także wstrząsu septycznego.

Określenie czynników ryzyka posocznicy oraz ustalenia wczesnych kryteriów diagnostycznych niewątpliwie pozwoliłoby na zastosowanie leczenia odpowiednio wcześniej zmniejszając odsetek śmiertelności (2). Parametry takie, jak: ciepłota ciała, liczba leukocytów, odczyn Biernackiego (OB), białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) charakteryzują proces zapalny w sposób mało swoisty. Nie różnicują zakażenia bakteryjnego od wirusowego i nie pozwalają na ocenę skuteczności leczenia. Inne parametry, takie, jak: fibrynogen, składnik surowicy amyloidu (SSA), czynnik martwiczy nowotworów (TNF),

białka układu dopełniacza, neopteryna, czy interelukiny 6 i 8, niezwykle przydatne w diagnostyce laboratoryjnej zakażeń, nie są stosowane rutynowo (3,4).

Wydaje się, iż relatywnie nowy parametr, jakim jest prokalcytonina i oznaczanie jej stężenia w surowicy jest przydatnym testem używanym w praktyce klinicznej do diagnostyki zakażeń bakteryjnych. W warunkach fizjologicznych prokalcytonina podlega enzymatycznej proteolizie w komórkach C gruczołu tarczowego i nie jest uwalniana do krwioobiegu, stąd śladowe jej ilości w surowicy krwi. Bodźcem powodującym wzrost stężenia tego białka we krwi są zakażenia bakteryjne, grzybicze i pasożytnicze (5), a miejscem powstawania PCT w tej sytuacji nie są komórki C gruczołu tarczowego. Udowodniono, że mechanizm uwalniania PCT do krwioobiegu jest indukowany przez toksyny bakteryjne (6). Po dożylnym podaniu zdrowym ochotnikom endotoksyny *E. coli* w dawce 4 ng/kg mc stwierdzono wzrost stężenia PCT w surowicy krwi od trzech do czterech godzin od początku infuzji, maksymalne stężenie PCT osiąga po 6-8 godzinach, utrzymując się przez co najmniej 24 godziny, następnie powraca do wartości wyjściowych po 72 godzinach (6).

Obecnie uważa się PCT za wskaźnik diagnostyczny zakażenia bakteryjnego z reakcją ogólnoustrojową. Wzrost stężenia tego białka stwierdzono w posocznicy, rozległych oparzeniach, malarii, zakażeniach grzybiczych, martwiczej postaci ostrego zapalenia trzustki. Nieznacznie lub wcale nie podnosi się stężenie PCT w kolonizacjach bakteryjnych, zakażeniach miejscowych, takich, jak: ropień, zakażenia układu moczowego, zapalenia płuc, zakażenia wirusowe, a także w chorobach autoimmunologicznych, przewlekłych niebakteryjnych zapaleniach oraz w chorobach o podłożu alergicznym (7,8,9).

Podjęliśmy próbę określenia wartości diagnostycznej i prognostycznej stężenia prokalcytoniny (PCT) w surowicy chorych z rozpoznaną posocznicą oraz zespołem uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS), a także zależności między stężeniem PCT a etiologią posocznicy.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 126 chorych (średnia wieku – 49±18,3 lat), w tym 77 mężczyzn w wieku od 29 do 78 lat (48±17,9 lat) i 49 kobiet w wieku od 27 do 88 lat (50±19 lat). Do wczesnego wykrywania drobnoustrojów wykorzystano automatyczny system monitorowania posiewów krwi BacT/Alert (BioMerieux, Francja). Stężenie PCT oznaczano sekwencyjnie dwoma metodami: immunochromatograficzną (PCT-Q, BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Niemcy) i immunoluminometryczną (LUMItest PCT BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Niemcy).

W metodach statystycznych cechy ilościowe charakteryzowane były przez podanie wartości średniej, mediany, minimalnej, maksymalnej i odchyłeń standardowych. Ponieważ nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym, zastosowano test nieparametryczny. Do porównania rozkładu pomiędzy dwoma grupami stosowano test Manna-Whitney'a. W przypadkach, gdy grup było więcej niż dwie, używany był test Kruskala-Wallisa z testem wielokrotnych porównań Dunna. Zależności między dwoma cechami ilościowymi oceniano przy zastosowaniu współczynnika korelacji rang Spearmana. Zależności między dwoma cechami jakościowymi weryfikowano dokładnym testem Fishera. Stwierdzone różnice lub współzależności uznano za istotne statystycznie, gdy ich poziom istotności był równy lub mniejszy od 0,05.

WYNIKI

Chorych podzielono na cztery grupy:

chorzy z rozpozną posocznicą z dodatnimi posiewami z krwi n = 46,

chorzy z rozpozną posocznicą z ujemnymi posiewami z krwi n = 35,

chorzy, u których rozpoznano zespół uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) n = 20,

chorzy bez objawów SIRS i bez objawów posocznicy n = 11.

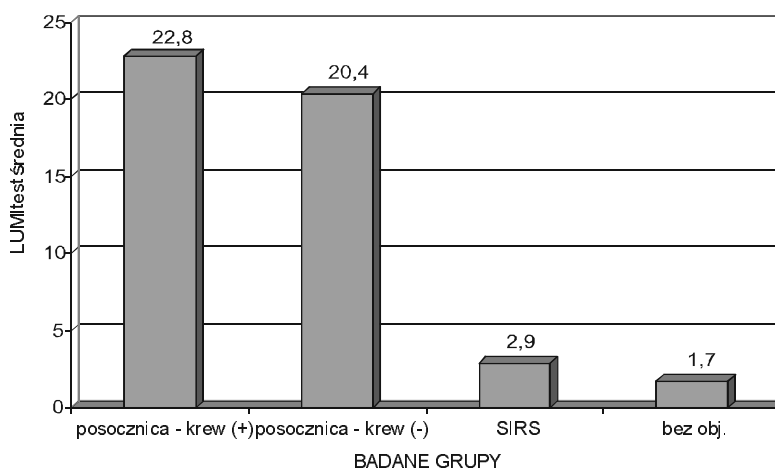
Stężenia PCT oznaczone metodą LUMitest oraz PCT-Q w poszczególnych grupach chorych przedstawiono w tabeli I, a co ilustruje rycina 1.

Tabela I. Wartości stężeń prokalcytoniny oznaczone metodą immunoluminometryczną oraz metodą immunochromatograficzną w poszczególnych grupach chorych

Table I. Procalcitonin concentrations in selected group of patients assessed by immunoluminometric and immunochromatographic assay

Grupa	n	Średnia arytmetyczna	Mediana	Minimum	Maksimum	Odczylenie standardowe
Metoda immunoluminometryczna						
1	46	22,820	8,110	0,150	361,580	56,104
2	35	20,391	3,210	0,340	290,120	52,241
3	20	2,924	0,730	0,170	18,500	4,839
4	11	1,737	1,090	0,430	3,510	1,170
Metoda immunochromatograficzna						
1	46	5,250	6,000	0,500	10,000	4,217
2	35	4,208	2,000	0,500	10,000	3,961
3	20	1,125	0,500	0,500	7,000	1,580
4	11	0,864	0,500	0,500	2,000	0,595

n – liczba chorych; 1 – chorzy z posocznicą z dodatnimi posiewami z krwi; 2 – chorzy z posocznicą z ujemnymi posiewami z krwi; 3 – chorzy z SIRS; 4 – pacjenci bez objawów posocznicy i SIRS



Ryc. 1. Średnie wartości stężeń prokalcytoniny oznaczone metodą immunoluminometryczną w poszczególnych grupach chorych

Fig. 1. The mean values of procalcitonin concentrations assessed by immunoluminometric and immunochromatographic assay in four group of patients

Tabela II. Liczba chorych, u których obserwowano poprawę kliniczną, lub którzy zmarli w czterech badanych grupach oraz odpowiadające im wartości stężeń prokalcytoniny oznaczone metodami immunoluminometryczną (LUMItest) i immunochromatograficzną (PCT-Q)

Table II. Procalcitonin concentrations assessed by immunoluminometric and immunochromatographic assay in four studied groups with the clinical improvement and in group of patients who died

Metody badania	Grupa (p=)		n	Średnia arytmetyczna	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
PCT-Q [ng/ml]	1 (0,213)	poprawa	36	5,833	8,000	0,500	10,000	4,268
		zgon	10	3,722	2,000	0,500	10,000	4,094
	2 (0,354)	poprawa	20	3,575	2,000	0,5000	10,000	3,785
		zgon	15	5,000	4,000	0,5000	10,000	4,155
	3 (0,296)	poprawa	17	1,235	0,500	0,500	7,000	1,697
		zgon	3	0,500	0,500	0,500	0,500	0,000
	4 (1,000)	poprawa	10	0,900	0,500	0,500	2,000	0,615
		zgon	1	0,500	0,500	0,500	0,500	
LUMItest [ng/ml]	1 (0,324)	poprawa	36	27,180	9,200	0,150	361,580	64,199
		zgon	10	9,771	4,420	0,730	27,580	10,791
	2 (0,223)	poprawa	20	13,257	2,735	0,340	134,450	30,215
		zgon	15	29,309	5,215	0,430	290,120	71,125
	3 (0,266)	poprawa	17	2,630	0,590	0,170	18,500	4,680
		zgon	3	4,587	0,960	0,700	12,100	6,508
	4 (1,000)	poprawa	10	1,843	1,640	0,430	3,510	1,177
		zgon	1	0,680	0,680	0,680	0,680	

n – liczba chorych

Różnice i korelacje są istotne statystycznie, gdy $p \leq 0,05$.

1 – chorzy z posocznicą z dodatnimi posiewami z krwi

2 – chorzy z posocznicą z ujemnymi posiewami z krwi

3 – chorzy z SIRS

4 – pacjenci bez objawów posocznicy i SIRS

Różnice są istotne statystycznie ($p \leq 0,05$, test Manna-Whitney'a) przy porównaniu grup: 1 vs 3, 1 vs 4, 2 vs 3 w oznaczaniu stężenia PCT zarówno przy użyciu LUMItestu jak i PCT-Q. Liczbę chorych, u których obserwowano poprawę kliniczną, lub którzy zmarli w poszczególnych grupach oraz odpowiadające im wartości stężeń PCT, obliczane metodami LUMItest i PCT-Q, przedstawiono w tabeli II.

Wśród 46 chorych z posocznicą i z dodatnimi hodowlami z krwi w 20 przypadkach wyhodowano bakterie Gram-ujemne, w 18 – Gram-dodatnie, u 2 chorych – bakterie beztlenowe, natomiast u 6 – zakażenie mieszane. Wśród bakterii Gram ujemnych najczęściej izolowano *E. coli* (45%), następnie *Pseudomonas aeruginosa* (25%). W żadnym przypadku różnice między stężeniem PCT a typem bakterii nie są istotne statystycznie.

Badaniem objęto także pięciu chorych, u których rozpoznano podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia (*endocarditis lenta*). W 4 przypadkach stężenie PCT oznaczone metodą PCT-Q i LUMItest wynosiło poniżej 0,5 ng/ml, u jednego chorego wartości te, oznaczane w kolejnych dniach hospitalizacji od momentu wystąpienia objawów klinicznych wynosiły: 19,77- 11,2- 10,48- 4,22- 1,86- 0,44- 0,73- 0,24 ng/ml (LUMItest). U czterech pacjentów potwierdzono obecność drobnoustrojów we krwi: *Staphylococcus aureus* MRSA (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1), *Streptococcus haemolyticus* (1) oraz *E. coli* (1). Bakteryjne zapalenie wsierdzia rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych, obecności wegetacji bakterii opisywanych w badaniu echokardiograficznym (metodą przezklatkową lub przezprzelykową) oraz wyników posiewów krwi. U jednego chorego zastosowano monoterapię penicyliną. Pozostali pacjenci leczeni byli kilkoma antybiotykami (od trzech do sześciu). Najczęściej stosowano: aminoglikozydy, karbapenemy, glikopeptydy, cefalosporyny III generacji oraz chinolony. Jeden chory zmarł.

DYSKUSJA

Ciężkie zakażenia, prowadzące niejednokrotnie poprzez posocznicę do wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej są, mimo ogromnego postępu w tym zakresie, jedną z najczęstszych przyczyn zgonów szpitalnych. W Stanach Zjednoczonych notuje się rocznie od 400 do 600 tysięcy przypadków posocznicy; u 20-40% rozwija się wstrząs septyczny, a 40-80% spośród nich umiera (10). W przedstawionym materiale śmiertelność chorych z posocznicą wynosiła 33,3%. Średni wiek chorych na posocznicę szacuje się na około 61 lat (11), natomiast w przedstawionym opracowaniu wynosił on 49 lat. Prowadzone intensywne badania patomechanizmu zespołu uogólnionej reakcji zapalnej, posocznicy i wstrząsu septycznego doprowadziły do poznania niezwykle złożonych procesów zachodzących w tych stanach, a spowodowanych aktywacją wielu elementów sieci mediatorów zapalenia (12).

Duże zastosowanie we wczesnym rozpoznawaniu uogólnionych zakażeń, w tym posocznicy, znajdują badania laboratoryjne, określające stan aktywności układu immunologicznego. Towarzyszą temu odchylenia w badaniach hematologicznych w postaci małopłytkowości, koagulologicznych, a także zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej (12,13). Badania ostatnich kilku lat zwróciły uwagę na przydatność kliniczną PCT jako wskaźnika uogólnionego zakażenia o etiologii bakteryjnej, grzybiczej, a także pasożytniczej (13,14,15). Wartość stężenia PCT uważana za prawidłową nie przekracza 0,5 ng/ml (16).

W prezentowanych badaniach w grupie pacjentów bez objawów posocznicy i SIRS średnie stężenie PCT wynosiło 1,73 ng/ml. Najwyższą wartość PCT – 3,51 ng/ml stwierdzono u pacjenta po przeszczepie nerki, natomiast najniższą (0,43 ng/ml) u chorego z zespołem Leriche'a. Nieznacznie (0,5-2 ng/ml) stężenie PCT wzrasta w zakażeniach lokalnych oraz w SIRS (6). W naszym badaniu średnie stężenie PCT w grupie chorych z SIRS wynosiło 2,92 ng/ml. Najniższą wartość (0,17 ng/ml) stwierdzono u chorego z przewlekłym zapaleniem trzustki, najwyższą (18,5 ng/ml) u pacjenta z wyrównaną marskością wątroby w przebiegu zakażenia HCV. Stężenia PCT w ciężkich zakażeniach wydają się być proporcjonalne do stopnia zaawansowania rozległości procesu zapalnego, jak i stopnia reakcji organizmu na czynnik infekcyjny (6,16). Bardzo wysokie wartości stężeń PCT (30 do 100 lub nawet do 1000 ng/ml) występują tylko w posocznicy bakteryjnej oraz

w zespole niewydolności wielonarządowej w przebiegu wstrząsu septycznego (17,18). W badanej grupie chorych z posocznicą i z dodatnimi posiewami krwi średnie stężenie PCT wynosiło 22,8 mg/ml, a w grupie chorych z posocznicą i z ujemnymi posiewami z krwi – 20,39 ng/ml. Najwyższe wartości stężeń PCT (361,58 ng/ml) stwierdzono u chorego z objawami wstrząsu septycznego, u którego wyizolowano z łożyska naczyniowego florę bakteryjną mieszaną oraz u pacjenta z objawami ciężkiej posocznicy powikłanej niewydolnością oddechową (PCT-290,12 ng/ml). Podjęto próby oznaczania stężenia PCT w celu różnicowania SIRS, posocznicy, ciężkiej posocznicy i wstrząsu septycznego (19). W badanym materiale różnice w stężeniach PCT istotne statystycznie (przy $p \leq 0,05$) stwierdzono między grupą chorych z posocznicą, z dodatnimi posiewami krwi a chorymi z SIRS, między chorymi z posocznicą, z dodatnimi hodowlami z krwi a pacjentami bez objawów SIRS i posocznicy oraz między chorymi z posocznicą i ujemnymi posiewami krwi a chorymi z SIRS. Badania aktywności prokalcytoniny mierzonej jej stężeniem w surowicy wykazało, że spośród analizowanych wskaźników zapalenia jest ona najbardziej czuła na nasilanie się i ustępowanie reakcji zapalnej. W jednej z prac opisano grupę chorych z posocznicą i wstrząsem septycznym, w której stężenia PCT korelowały z ciężkością przebiegu choroby i niewydolnością narządową (20). W innym badaniu wykazano wzrost lub obniżenie stężenia PCT w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji u chorych z posocznicą i korelację tych stężeń ze stanem klinicznym (21). Kolejna praca potwierdzała korelację stężenia PCT z ciężkością przebiegu posocznicy, ale początkowe wartości stężeń tego białka nie miały wartości prognostycznej (22). W naszym badaniach w żadnej grupie chorych, na podstawie wyjściowych wartości stężeń PCT (oznaczonych w pierwszych trzech dobach od rozpoznania posocznicy lub SIRS), nie można prognozować o stanie klinicznym chorych. Długi okres półtrwania PCT i specyfika jej stymulacji w przebiegu zakażenia bakteryjnego powoduje, że może być ona wiarygodnym i wartościowym wskaźnikiem diagnostycznym w zakażeniach (5,6). Wśród obserwowanych przez nas chorych z rozpoznąną posocznicą, u których wystąpiła poprawa kliniczna, częstość wzrostu stężeń PCT była dwukrotnie niższa niż u chorych, którzy zmarli. Dodatkowo wyniki posiewów krwi u chorych z posocznicą uzyskuje się u około 40% pacjentów (23). W badaniach przeprowadzonych w Klinice Chorób Zakaźnych w Poznaniu liczba ta wynosiła aż 80% (24). W przedstawionym materiale dodatkowo hodowle z krwi uzyskano u 56,8% chorych. W licznych opracowaniach dominują bakterie wywołane bakteriami Gram-dodatnimi, które stanowią 60-70% mikrobiologicznie udokumentowanych zakażeń (16). W niektórych ośrodkach na plan pierwszy wysuwają się bakterie wywołane przez bakterie Gram-ujemne (25), co obserwowano również w przedstawionym materiale. Zalecanym sposobem postępowania u chorych z uogólnionymi zakażeniami bakteryjnymi jest zastosowanie antybiotykoterapii empirycznej. Uzyskanie dodatnich posiewów krwi z oznaczeniem antybiotykowrażliwości umożliwia sprawdzenie wdrożonego leczenia, z korektą w przypadku różnic. W terapii empirycznej istnieje wiele schematów postępowania (11). W przedstawionym materiale najczęściej stosowaną grupą antybiotyków były cefalosporyny III generacji, karbapenemy oraz aminoglikozydy. Wszyscy chorzy z rozpoznąną posocznicą leczeni byli antybiotykami, co mogło mieć wpływ na wyniki posiewów krwi.

Bakteryjne zapalenie wsierdzia jest chorobą o ciężkim przebiegu i zazwyczaj skrytym początku. Wielokrotnie przebieg zapalenia wsierdzia jest nietypowy, a w około 5-15% przypadków posiewy krwi są jałowe. Mimo wprowadzenia kryteriów diagnostycznych za-

proponowanych przez Uniwersytet Duke, rozpoznanie tej choroby przy braku potwierdzenia mikrobiologicznego jest trudne i pozostaje niepewne (26). W 2004 roku podjęto próbę oznaczenia stężenia PCT u chorych z bakteryjnym zapaleniem wsierdza. Wykazano, iż stężenie tego białka jest znacznie wyższe u chorych z rozpoznaniem tego schorzenia, niż u pozostałych chorych ujętych w badaniu (27). W innym badaniu natomiast sugerowano, iż oznaczanie stężenia PCT nie może być wykorzystane w diagnostyce chorych z niepowikłanym infekcyjnym zapaleniem wsierdza (28). W naszych obserwacjach oznaczano stężenie PCT u pięciu chorych z podostrym bakteryjnym zapaleniem wsierdza. Tylko u jednego chorego w dniu rozpoznania choroby stężenie tego białka wynosiło 19,77 ng/ml, u pozostałych wartości były poniżej 0,5 ng/ml. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że badanie stężenia PCT nie ma znaczenia w diagnostyce tej choroby. Oczywiście nie wyklucza to możliwości zastosowania tego markera w powikłanym przebiegu *endocarditis*, zwłaszcza w okresie pooperacyjnym.

Metodyka oznaczania stężenia PCT, zwłaszcza metoda ilościowa, jest powtarzalna, dokładna, a pobieranie i techniczne przygotowanie krwi do badań jest znacznie prostsze niż w przypadku cytokin prozapalnych. Relatywnie długi okres połowicznego rozpadu tego białka pozwala na uniknięcie fałszywie ujemnych wyników.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Wartości stężenia prokalcytoniny są wyższe u chorych z posocznicą w porównaniu z chorymi, u których rozpoznano zespół uogólnionej reakcji zapalnej. Najwyższe stężenia prokalcytoniny stwierdzono u chorych ze wstrząsem septycznym.

2. Wśród chorych, u których obserwowano poprawę kliniczną częstość wzrostu stężeń prokalcytoniny jest blisko dwukrotnie niższa niż u chorych, którzy zmarli.

3. Nie stwierdzono różnic w stężeniach prokalcytoniny u chorych z posocznicą w zależności od jej etiologii bakteryjnej (bakterie Gram dodatnie i Gram ujemne), a także między chorymi z rozpoznaną posocznicą z dodatnimi i ujemnymi posiewami krwi.

Nie ulega wątpliwości, że dalsze badania w zakresie miejsca powstawania PCT, precyzyjnego określenia czynników stymulujących jej aktywność, a także powiązania tego białka ze znaną już siecią mediatorów zapalnych są konieczne. Wieloletnie badania nad udziałem cytokin w kaskadzie reakcji zapalnej, chociaż pozwoliły poznać ten skomplikowany proces patologiczny, nie zaowocowały jeszcze znacznym postępem w praktyce klinicznej.

K Hryckiewicz, J Juszczyk, A Samet, E Arhukowicz, A Śledzińska, B Bolewska

PROCALCITONIN AS A DIAGNOSTIC MARKER IN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS) AND SEPSIS

SUMMARY

Objective: evaluation the value of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in septic patients and patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). **Material and methods:** 126 patients were included into the study. The patients were divided into four groups:

1- septic patients with positive blood cultures, 2 - septic patients with negative blood cultures, 3 - patients with SIRS, 4 - patients without sepsis and SIRS. PCT level was measured by immunoluminometric assay (LUMitest) and immunochromatographic assay (PCT-Q). **Results:** PCT level is higher in patients with sepsis than in patients with SIRS. PCT level is only slightly elevated in patients without sepsis and SIRS. The highest PCT level is found in patients with septic shock. In patients with the clinical improvement the frequency of PCT level increase is approximately twice lower than in patients who died. **Conclusions:** measurement of PCT level on the first, second and third day of hospitalization has no prognostic value. There is no significant difference in PCT level in sepsis caused by Gram positive and Gram negative bacteria. PCT is a useful marker in diagnosis of sepsis but its role in monitoring the severity of sepsis requires more clinical studies.

PIŚMIENNICTWO

1. American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
2. Sprung C, Bernard G, Dellinger R. Guidelines for the Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med* 2001;27:1-6.
3. Berger C, Uchliner J, Ghelfi D, i in. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 1995;154:138-44.
4. Damas P, Canivet J, De Groote D, i in. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997;25:405-12.
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, i in. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
6. Dandona P, Nix D, Wilson M, i in. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994;79:1605-8.
7. de Werra I, Jaccard C, Corradin B, i in. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607-13.
8. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 1993;25:133.
9. Brunkhorst R, Eberhard O, Haubitz M, i in. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000;26 (suppl 2):199-201.
10. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, i in. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
11. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, i in. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730- 51.
12. Levy M, Fink M, Marshall J, i in. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;3:1250- 6.
13. Reinhart K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: novel and conventional parameters. *Advances in sepsis* 2001;1:42-9.
14. Carrol E, Thomson A, Hart C. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:1-9.
15. Waniczek D, Macyszyn R. Prokalcytonina – nowy marker uogólnionej odpowiedzi zapalnej organizmu. *Pol Przegl Chirug* 1999;7:857-61.
16. Nylen E, O'Neill W, Jordan M, i in. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992;24:439.
17. Meisner M, Tschaikowsky K, Beier W, i in. Procalcitonin (PCT) – a novel parameter for diagnosis and monitoring of bacterial inflammation and sepsis. *Anästhesiologic und Intensivmedizin* 1996;37:529-39.

18. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intens Care Med* 2003;29:1384-9.
19. Brunkhorst F, Wegscheider K, Forycki Z, i in. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intens Care Med* 2002;26:148-52.
20. Yukioka H, Yoshida G, Kurita, i in. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:528-31.
21. Pugin J, Froidevaux C, Holeckova K, i in. Diagnostic and prognostic value of clinical variables and plasma procalcitonin (PCT) levels in human sepsis. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy San Diego, California, September 24-27,1998.
22. Claves R, Vinken S, Spapen H, i in. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30:757-62.
23. Rangel-Frausto M, Pittet D, Costagian M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995;273:117-23.
24. Marszałek A, Hrykiewicz K, Juszczyk J. Posocznica – ważny problem kliniczny (na podstawie doświadczeń własnych). *Now Lek* 2004;5:354-60.
25. Gyatan-Martinez J, Sanches-Cortes E. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388- 92.
26. Standardy Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego-Infekcyjne zapalenie wsierdzia. *Kardiologia Pol* 2000;53:456.
27. Mueller Ch, Huber P, Laifer G, i in. Procalcitonin and Early Diagnosis of Infective Endocarditis. *Circulation* 2004;109:1707-10.
28. Hryniewicz T, Sitkiewicz D, Rawczyńska-Englert I. Rola prokalcytoniny w diagnostyce niepowikłanego infekcyjnego zapalenia wsierdzia. *Przegl Lek* 2002;59:793-5.

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autora:

Katarzyna Hrykiewicz
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Św. Wincentego 2, 61-003 Poznań
tel. (61) 877 36 71, (61) 879 02 56