

## TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

### Prokalcitoninas – sisteminės uždegiminės reakcijos į infekciją žymuo

Dagmara Reingardienė

Kauno medicinos universiteto klinikų Intensyviosios terapijos klinika

**Raktažodžiai:** prokalcitoninas, sepsis, sepsinis šokas, citokinai, C reaktyvusis baltymas, laboratorinis prokalcitonino nustatymas.

**Santrauka.** Infekcinių ligų diagnostika bei gydymas nuolat tobulėja, deja, sepsis ir dėl jo atsirandantis dauginis organų disfunkcijos sindromas yra pagrindinės sergamumo ir mirtingumo priežastys intensyviosios terapijos skyriuose. Tokie sisteminio uždegimo požymiai kaip karščiavimas, leukocitozė, tachikardija ir kt. gali būti ir neinfekcinės etiologijos. Jie nei jautrūs, nei specifiški sepsio požymiui. Prokalcitoninas yra naujas bakterijų, grybelių ir pirmuonių sukeltų infekcinių ligų žymuo. Prokalcitoninas, kalcitonino propeptidas, gaminamas skyd liaukės C ląstelėse. Prokalcitoninas yra polipeptidas, kurį sudaro 116 aminorūgščių. Jo molekulinis svoris apie 16 kDa. Sunkios sisteminės infekcijos metu jis gaminasi ne skyd liaukės audiniuose. Prokalcitoninas gali būti panaudotas tiek skubiai diagnostikai, tiek gydymo efektyvumui įvertinti. Šiame straipsnyje aptariamas prokalcitonino susidarymas, laboratorinis šio žymens nustatymas, prokalcitonino panaudojimas diagnozuojant sunkią infekciją bei sepsį; palyginta jo diagnostinė reikšmė su citokinais, jo nauda diferencijuojant infekcines ir neinfekcines patologijas, virusines ligas nuo bakterinių; galimi jo koncentracijos padidėjimai nesant infekcijos, jo informatyvumas gydymo efektyvumo įvertinimui bei prognozei. Taip pat aptartos indikacijos prokalcitonino tyrimui.

Sepsis ir jo padariniai yra pagrindinė mirties priežastis nekardiologiniuose intensyviosios terapijos skyriuose. Ši patologija tarp visų mirtingumo priežasčių užima vienuoliktą vietą, o mirčių nuo infekcijos – trečią vietą. Tik JAV kasmet diagnozuojama per 750 tūkst. sunkaus sepsio atvejų ir per 2 tūkst. naujų atvejų kasdien. Per pastarąjį dešimtmetį sergamumas sunkiu sepsiu išaugo 139 proc. Nepaisant gydymo, apie 40 proc. sepsio ir iki 60–90 proc. sepsinio šoko atvejų baigiasi mirtimi (1, 2). Sepsio diagnostika sudėtinga, nes jam būdingi klinikiniai radiniai (karščiavimas, tachikardija, tachipnėja, leukocitozė arba leukopenija ir kt.) galimi ir neinfekcinės kilmės patologijų (pankreatitas, sunki trauma, nudegimai) metu dėl sisteminės uždegiminės reakcijos sindromo (SURS). Be to, ligoniai, kuriems įvyko sepsis, gali nekarščiuoti, gali nebūti leukocitų kiekio padidėjimo ar jų subrendimo pokyčių. Teigiami bakteriologiniai pasėliai gali būti dėl užterštumo, o remiantis neigiamais negalima atmesti infekcijos arba sepsio (septicemiją kraujo kultūra patvirtina tik 25–42 proc. atvejų). Taigi standartiniai klinikiniai ir laboratoriniai sepsio diagnostikos duomenys nėra nei jautrūs, nei specifiški. Todėl ir tiriami kiti uždegiminiai žymenys (C reaktyvusis

baltymas, interleukinai-6 (IL6) ir interleukinai-8 (IL8), granulocitus stimuliuojantis faktorius, fosfolipazė, naviko nekrozės faktorius, trombocitus aktyvuojantis faktorius, atsipalaiduojantis iš makrofagų neopterinas, prokalcitoninas), kuriais remiantis būtų galima anksti diagnozuoti SURS infekcinę prigimtį bei laiku pradėti gydymą (3–8).

Prokalcitoninui tenka išskirtinis vaidmuo. Pastaraisiais metais jo padidėjimas įtrauktas į sepsio uždegiminių duomenų diagnostikos kriterijus (9).

**Prokalcitonino susidarymas** (3, 6–8, 10–12). Prokalcitoninas, kalcitonino propeptidas gaminamas skyd liaukės C ląstelėse. Prokalcitoninas yra 116 aminorūgščių glikoproteinas, molekulinis svoris – 13 kDa. Skyd liaukėje pasigaminusį prokalcitoniną specifinės proteazės skaido į prohormoną kalcitoniną (turintį 32 aminorūgštis; puskiečio eliminacijos laikas – 10 min.), katakalciną ir endopeptidazių liekanas. Sveikiems žmonėms beveik visas prokalcitoninas yra suskaidomas ir į kraujotaką nepatenka, be to, standartiniais metodais beveik nenustatomas (<0,1 ng/ml). Prokalcitonino puskiečio eliminacijos laikas *in vivo* – 20–24 (22–35) valandos. Bakterinės, parazitinės ar grybelinės infekcijos, kartu su SURS, metu prokalcitonino

kiekis plazmoje padidėja iki 1–1000 ng/ml ir daugiau, netgi kai pašalinta skydliaukė. Tai rodo, kad infekcijos metu prokalcitoninas gaminasi ne skydliaukėje. Manoma, kad jį gamina įvairių organų, pvz., kepenų makrofagai ir monocitai. Šis plazmoje pasigaminęs prokalcitoninas yra labai stabilus ir neskaidomas į aktyvųjį kalcitoniną, nes pastarojo kiekiai plazmoje nekinta.

Prokalcitonino išsiskyrimo nenustatyta. Kaip ir kiti plazmos proteinais prokalcitoninas galbūt skaidomas proteolizės būdu. Inkstų ekskrecija beveik nesvarbi, nes, esant inkstų nepakankamumui, prokalcitoninas nesiakumuliuoja. Jo renalinis klirensas mažesnis negu 1 ml/min. Prokalcitonino koncentracijos hemofiltracija, hemodiafiltracija beveik neveikia. Todėl prokalcitoniną tikrinant profilaktiškai, galima tirti ligoniams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, taip pat dializiu metu. Padidėjus prokalcitonino kiekiui, serume gali nežymiai padidėti kalcio bei fosfatų kiekis, nors koreliacijos tarp šių reiškinų nenustatyta.

Esant infekcijai, prokalcitonino gamybą skatina endotoksinas (lipopolisacharidas) – gramneigiamų bakterijų sienų sudedamoji medžiaga arba gramteigiamų mikroboų egzotoksinais, jų sienų fragmentai, struktūra panašūs į pagrindinio lipopolisacharido vidinės sudedamosios medžiagos lipido A struktūrą. Ją aktyvina ir citokinai, naviko nekrozės faktoriai, interleukinai. Atsiradus infekcijai, prokalcitonino kiekis greitai didėja 2–6 valandų laikotarpiu, maksimumą pasiekia po 6–12 val. Ligonio būklei gerėjant, jo kiekis vidutiniškai per dvi keturias dienas sumažėja 30–50 proc. palyginti su pradine koncentracija. Jeigu ligonio būklė negerėja, padidėjusi prokalcitonino koncentracija serume laikosi. Nustatinėti prokalcitonino kiekį kraujyje reikėtų kas keletą dienų, mažiausiai kas tris paras, esant galimybių kasdien. Atsiradus infekcijai, prokalcitonino koncentracija serume daug greičiau negu C reaktyviojo baltymo, rodo infekcijų pradžią bei jos kitimą, t. y. būklė gerėja arba blogėja.

**Prokalcitonino nustatymas** (3, 6–8). Norint nustatyti prokalcitonino kiekį, tiriamas serumas arba plazma. Rekomenduojama paimtą bandinį, jei jis laikomas kambario temperatūroje, iširti per 4 valandas. Tačiau paimtame kraujyje prokalcitoninas labai stabilus. *In vitro* jo kiekis per 24 val. sumažėja tik apie 12 proc. laikant bandinį kambario temperatūroje, 6 proc. – jei temperatūra +4°C. Abiejų tipų vartojami antikoaguliantai prokalcitonino kiekiui poveikio neturi. Poveikio neturi ir antimikrobiniai, vazodilatoriai, diuretikai. Preparatai, galintys sukelti masyvų citokinų išsilaisvinimą, gali didinti prokalcitonino kiekį.

Jis tiriamas dviem būdais:

1. Imunoluminometriniu (*LUMI test PCT, B×R×A×H×M×S Diagnostika GmbH, Berlin*) naudojant antikūnus prieš katalcalciną ir kalcitoniną. Tyrimas trunka 2 val. Jam pakanka tik 40 μl serumo arba plazmos. Šiuo metodu prokalcitonino kiekio nustatymo riba – 0,1 ng/ml. Sveikiems asmenims, kaip minėta, dažniausiai prokalcitonino nenustatoma (<0,1 ng/ml). Tyrimo duomenimis, sveikiems asmenims arba sergantiems lėtiniais uždegiminiais procesais, autoimuninėmis ligomis, virusine infekcija, nedidele ar vidutine lokalizuota bakterine infekcija, prokalcitonino kiekis būna mažiau kaip 0,5 ng/ml. Neinfekcinės etiologijos SURS, dauginės traumos, nudegimų atveju prokalcitonino kiekis gali siekti 0,5–2 ng/ml. Esant sunkiai bakterinei infekcijai, sepsiui ir dėl jo kilusiam dauginiam organų disfunkcijos sindromui (DODS), prokalcitonino būna daugiau kaip 2 (dažnai 10–100) ng/ml.

2. Greituoju pusiau kiekybiniu imunochromatografiniu testu (*B×R×A×H×M×S PCT-Q*) pagal bandinio juostos spalvos intensyvumą lyginant ją su etaloninėmis kontrolinėmis juostomis. Tyrimas atliekamas per 30 min. Šiuo būdu prokalcitonino kiekį galima nustatyti bet kur, bet kuriuo laiku, nes nereikalinga sudėtinga laboratorinė technika. Metodas pakankamai tikslus.

Taigi kai prokalcitonino:

- *mažiau kaip 0,5 ng/ml*: sepsio, sunkaus sepsio, sepsinio šoko nėra, bet lokali infekcijos atvesti negalima;
- *0,5–2 ng/ml*: dar reikia atlikti tyrimus, infekcija ar sepsis galimi; galima atvesti sepsį ar sepsinį šoką;
- *2–10 ng/ml*: dažniausiai tikėtina bakterinė infekcija ir dėl jos kilęs SURS; galimos ir kitos priežastys, pvz., didelė trauma, kardiogeninis šokas;
- *daugiau kaip 10 ng/ml*: dažniausiai sunkus sepsis arba sepsinis šokas; didelė DODS tikimybė.

Prokalcitonino kiekis 0,5–2 ng/ml vadinamas dar „pilkąja zona“, kurią sunku vertinti.

Pastarasis metodas, lyginant su pirmuoju, tikslesnis, diagnostinis jautrumas – 90–92 proc., diagnostinis specifiskumas – 92–98 proc.

Aprašoma, kad kartais be jokios infekcijos prieš pirmąją hemodializę arba tik pirmąją parą po inkstų transplantacijos skyrus T ląstelių antikūnų, gali būti padidėjęs prokalcitonino kiekis kraujyje, kuris greitai normalizuojasi.

**Indikacijos prokalcitonino kiekiui nustatyti** (3–8, 13–31).

1. *Generalizuota bakterinė, parazitinė arba grybelinė infekcija, kai būna SURS arba DODS*. Prokalci-

**1 lentelė. Prokalcitonino tyrimo reikšmė diagnozuojant sunkią infekciją**  
(3, 6–8, 13, 15, 16, 19, 23, 25, 29, 31, 35, 36)

Liga	Prokalcitonino tyrimo	
	jautrumas (proc.)	specifiškumas (proc.)
• Sunkus sepsis ir sepsinis šokas	81, 85, 91, 97 ir dažniausiai 100	72, 78, 91, 94
• Infekuotas pankreatitas	87, 94	84, 91
• Infekcinės komplikacijos, kurių radosi dėl autoimuninių ligų	100	84
• Ūminis bakterinis meningitas	94	100
• Infekcija naujagimiams	73, 77	91, 99
• Infekcija transplantuotame inkste	87	70
• Infekcinis endokarditas	84	88
• Šlapimo takų infekcija	92,3	61,9
• Infekcija, atsiradusi sergant kepenų ciroze	92	78
• Infekcija intensyviosios terapijos ligoniams	65, 67, 6	96, 61,3

**2 lentelė. Sepsio laboratorinių žymenų lyginamoji reikšmė (5)**

Žymenys	CRB	TNF- $\alpha$	IL-2	IL-6	IL-8	PCT
Jautrumas (proc.)	58	55	63	51	68	85
Specifiškumas (proc.)	58	66	55	53	57	91
Neigiama numatomoji reikšmė (proc.)	68	65	65	56	69	95
Teigiama numatomoji reikšmė (proc.)	53	54	50	42	53	89

CRB – C reaktyvusis baltymas; TNF- $\alpha$  – naviko nekrozės faktorius; PCT – prokalcitoninas.

tonino kiekis plazmoje tuomet viršija 2–3 ng/ml. Jo dydis rodo uždegiminės reakcijos į infekciją sunkumą. Lokali infekcija arba infekcija be SURS nedidina prokalcitonino kiekio kraujyje arba didina ją labai nežymiai. Taigi prokalcitoninas yra sunkios generalizuotos infekcijos ir sepsio žymuo. Prokalcitonino kiekis kraujyje padidėja sergant maliarija. Labai didelis jo kiekis būna sergant kita tropine liga – melidoze. Liga paplitusi Pietryčių Azijoje, Šiaurės Australijoje. Jos sukėlėjas yra pseudomonas bakterijų grupės atstovas – *pseudomonas pseudomallei*.

2. *Infekcijų eigos ir gydymo kontrolė.* Didėjantis arba besilaikantis padidėjęs prokalcitonino kiekis kraujyje rodo tebesitęsiantį infekcijos aktyvumą, galimą sepsinio šoko pradžią. Mažėjantis prokalcitonino kiekis rodo, kad infekcinis procesas rimsta, arba yra sėkmingai chirurgiškai pašalintas infekcijos židinis, arba tinkama antibiotikų terapija.

3. *Diferencinė uždegiminių ligų ir neaiškios etiologijos karščiavimo diagnostika, pvz.,* kai reikia nustatyti: ar ūminį respiracinio distreso sindromą sukėlė ir ar jį komplikavo infekcija jau ligos eigoje; sterili ar infekuota kasos nekrozė; infekcinis ar toksinis pankreatitas; infekcinis karščiavimas ar ne imunosupresiniams ligoniams; ar infekcija radosi esant ūminio uždegimo simptomams sergant autoimuninėmis ligomis; ar po organų transplantacijos radosi infekcija, ar yra tik jų atmetimas; ar pokyčius šlapime sąlygoja šlapimo takų infekcija ar inkstų pažeidimas. Prokalcitonino kiekis svarbus virusinės ir nevirusinės infekcijos diferencijai. Jei SURS virusinės etiologijos, tai prokalcitonino kiekis nedidės arba padidės labai nežymiai. Nustačius prokalcitonino naujagimiams, vaikams, taip atskiriamas virusinis meningitas nuo bakterinio. Ligoniams, kuriems nustatyta ŽIV infekcija, prokalcitonino kiekis kraujyje nedidėja net galutinių

ligos stadijų metu, nebent ligą komplikuoja bakterinė, grybelinė arba parazitinė infekcija.

Tikslinant karščiavimo priežastis, ypač svarbu procalcitonino nustatyti ligoniams, kurių nusilpęs imunitetas – tai ligoniai po spindulinės ar chemoterapijos, kai reikia nutarti, ar karščiavimą sukėlė naviko irimas ar atsiradusi bakterinė, grybelinė infekcija. Tiek prieš organų persodinimą, tiek ir po jo svarbu atmesti bakterinę, mikozinę infekciją.

Visais šiais atvejais labai svarbu žinoti apie infekcijos tikimybę. Diagnozuojant sisteminę infekciją, laiku bus pradėtas gydymas antibiotikais, priešgrybeliniais ar kitais vaistais, ir ligos baigtis bus geresnė.

Žemutinių kvėpavimo takų infekcijos (paūmėjęs bronchitas, visuomenėje ar stacionare įgyta pneumonija) atveju procalcitonino kiekis kiek padidėja. Esant tuberkulioziniam procesui, procalcitonino kiekis nedidėja.

4. *Laiku diagnozuota infekcija sunkios ar kritinės būklės ligoniams.* Tai ligoniai po didelės apimties operacijų, organų transplantacijos, patyrę daugines traumas, taip pat ligoniai, ilgai gydomi intensyviosios terapijos skyriuose, ypač jei jiems taikoma ilgalaikė dirbtinė plaučių ventiliacija, atliekamos invazinės procedūros, kateterizuojamos centrinės venos, skiriama parenterinė mityba.

5. *Prognozės ir klinikinės eigos vertinimas esant sepsiui, sepsiniam šokui ir jo sąlygotam DODS.* Jei didelis procalcitonino kiekis kraujyje išlieka ilgiau, reikia ieškoti infekcijos priežasties, kito infekcijos šaltinio, keisti gydymą. Nuolat didelis procalcitonino kiekis yra akivaizdus blogos ligos baigties žymuo; mažėjantis rodo, kad gydoma tinkamai ir yra geros prognozės žymuo. Sveikstantiems po infekcijos ligoniams procalcitonino kiekis serume per 4–7 dienas sumažėja bent po 1 ng/ml.

#### **Procalcitonino kiekio kraujyje padidėjimas nesant infekcijos** (3, 7, 18, 19, 32, 33).

Procalcitonino kiekis gali būti padidėjęs nudegusiems ligoniams pirmąją ligos savaitę (padidėjimas koreliuoja su nudegimų plotu, gyliu), ligoniams po kvėpavimo takų nudegimo (manoma, kad procalcitoniną tuomet gamina plaučių neuroendokrininės ląs-

telės), po didelių traumų, plačios apimties operacijų, po vainikinių kraujagyslių nuosruvio suformavimo operacijos, ligoniams, kuriems diagnozuota skydliaukės meduliarinė C ląstelių karcinoma arba mažų ląstelių plaučių karcinoma. Procalcitonino kiekis kraujyje gali padidėti ligoniams, kurie ištikti kardiogeninio, hemoraginio šoko, po šilumos smūgio, užsiėmusio gaivinimo. Iškelta hipotezė, kad procalcitonino padidėjimą šių sunkių būklių metu lemia dėl žarnų gleivinės hipoperfuzijos vykstanti bakterijų arba jų toksinų translokacija iš žarnyno į kraują. Tačiau šiais atvejais procalcitonino kiekis kraujyje paprastai būna mažesnis už tą, kuris randamas sunkaus sepsio ar sepsinio šoko atvejais ir greitai normalizuojasi.

**Procalcitonino ir kitų infekcijos žymenų** (neutrofilų kiekis, ūminės fazės proteinas C reaktyvusis baltymas, citokinai IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, naviko nekrozė faktorius L ir kiti kaip neopterinas, elastazė, fosfolipazė A<sub>2</sub>) **lyginamoji reikšmė** (3, 5, 7, 12, 14, 17, 20, 21, 23, 26, 27, 29, 32, 34–39).

Visi tyrėjai (jų beveik šimtas) nurodo, kad *procalcitonino reikšmė* diagnozuojant sepsį, ypač jo ankstyvąją pradžią, ir *procalcitonino nauda* tikslesniam koreliacijos su infekcijos sunkumu, atsiradusia organų disfunkcija, prognoze, mirtingumu vertinimui yra *didžiausia* tarp visų iki šiol žinomų infekcijos žymenų ( $p < 0,003$ ;  $p < 0,001$ ). Pavieniai autoriai palankiai atsiliepią dar apie IL-2, IL-6, IL-8.

Pirmenybė procalcitoninui teikiama dėl jo greitesnės kinetikos (procalcitonino kiekis, atsiradus infekcijai, padidėja jau per kelias valandas ir greičiau mažėja gerėjant būklei), didesnio specifiškumo, kurį lemia procalcitonino ilgesnis puskiekio eliminacijos laikotarpis. Be to, procalcitonino kiekis kraujyje nevarijuoja su amžiumi kaip C reaktyviojo baltymo.

Procalcitonino diagnostinė ir lyginamoji reikšmė pateikiamos pirmoje ir antroje lentelėse.

Procalcitonino kiekio kraujyje nustatymas, jo dydžio vertinimas yra specifinis, svarbus ir reikalingas išplitusių bakterijų, grybelių ir pirmuonių sukeltų infekcinių ligų diagnostinis žymuo, todėl jį reikėtų dažniau atlikti.

## **Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection**

**Dagmara Reingardienė**

*Clinic of Intensive Care, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania*

**Key words:** procalcitonin, sepsis, septic shock, cytokines, C-reactive protein, laboratory determination of procalcitonin.

**Summary.** Despite advances in the diagnosis and treatment of infectious diseases, sepsis and ensuing multiorgan failure are the major causes of morbidity and mortality in the intensive care units. Such manifestations of systemic inflammation as fever, leukocytosis, tachycardia, etc. may be noninfectious in origin and are neither specific nor sensitive for sepsis. Procalcitonin is a new potential marker for detection of bacterial, fungal and protozoal infections. Procalcitonin, a propeptide of calcitonin, is normally produced in the C-cells of the thyroid gland. Procalcitonin is a polypeptide consisting of 116 amino acids and with a molecular weight of about 13 kDa. During severe systemic infections it is produced by extrathyroidal tissues. Procalcitonin can be put to immediate use in both diagnostic and therapeutic decision-making. This review article discusses biology of procalcitonin, its laboratory determination, usage as an indicator for severe infection and sepsis, and comparison with circulating cytokines in severe infection. It also reviews value of procalcitonin in differentiation of infectious vs non-infectious inflammatory host response, possible elevation of procalcitonin in the absence of infection, its use for differentiation of viral and non-viral infections and as marker for prognosis and evaluation of therapy. Specific indications for determination of procalcitonin are also discussed.

Correspondence to D. Reingardienė, Clinic of Intensive Care, Kaunas University of Medicine Hospital, Eivenių 2, 50010 Kaunas, Lithuania

### Literatūra

- Balk RA, Ely EW, Goyette RE. Sepsis. Nice: Vanderbilt University Medical Center; 2001.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicer J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
- Meisner M. Procalcitonin. A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. 3rd ed. New York: Georg Thieme Verlag; 2000.
- Pugin J. Biomarkers of sepsis: is procalcitonin ready for prime time? *Intensive Care Med* 2002;28:1203-4.
- Balci C, Sungurtekin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptonoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care* 2003;7:89-90.
- Reinhart K, Karzai W, Hartog-Schier C. Procalcitonin (PCT) and its role in diagnosis of sepsis. *Sepsis* 1998;2:157-61.
- Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000;26:1193-200.
- Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:398-404.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS. International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003;29: 530-8.
- Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000;26S:146-7.
- Jorgensen PF, Wang JE, Solberg R, Thiemermann C, Foster SJ, et al. Procalcitonin does not influence the surface expression of inflammatory receptors on whole blood leukocytes. *Intensive Care Med* 2001;27:430-3.
- Liewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27:10-32.
- Kordek A, Giedrys-Kalemba S, Pawlus B, Podraza W, Czajka R. Umbilical cord blood serum procalcitonin concentration in diagnosis of early neonatal infection. *J Perinatol* 2003; 23:148-53.
- Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003;49:76-84.
- Koskenvuo MM, Irjala K, Kinnala A, Ruuskanen O, Kero P. Value of monitoring serum procalcitonin in neonates at risk infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:377-8.
- Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol* 2003;41:165-7a.
- Casado-Flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, et al. Serum procalcitonin in children suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:190-5.
- Gattas DJ, Cook DJ. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU. *J Crit Care* 2003;18:52-8.
- Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000;26:1232-8.
- Sauer M, Tiede K, Fuchs D, Gruhn B, Berger D, Zintl F. Procalcitonin, C-reactive protein, and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at higher of morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1137-42.
- Schuttrumpf S, Binder L, Gagemann T, Berkovic D, Trumper L, et al. Procalcitonin: a useful discriminator between febrile conditions of different origin in hemato-oncological patients? *Ann Hematol* 2003;82:98-103.
- Molter GP, Soltesz S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, et al. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist* 2003;52:210-7.
- Mary R, Veinberg F, Couderc R. Acute meningitis, acute phase proteins and procalcitonin. *Ann Biol Clin* 2003;61:127-37.
- Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003;21:939-43.
- Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, et al. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:438-42.
- Balel C, Sungurtekin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu

- B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85-90.
27. Deleவை I, Andre M, Colombier M, Albuisson E, Meylheue F, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory process. *Ann Rheum Dis* 2003;62:337-40.
28. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28:950-7.
29. Van der Kaay DCM, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WCJ, De Groot R, et al. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med* 2002;28:1606-12.
30. Villanueva JL, Cervin RJ. Serum procalcitonin levels and empirical antibiotic treatment of patients with community – acquired febrile syndromes. *Clin Infect Dis* 2003;36:822, 826-7.
31. Repetto HA, Alarcon PA, Pellegrini M. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:726.
32. Dahaba AA, Rehak PH, List WE. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003;29:579-83.
33. Sabat R, Hoflich C, Docke WD, Oppert M, Kern F, et al. Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan-T-cell antibodies. *Intensive Care Med* 2001;27:987-91.
34. Turgul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critically patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:747-54.
35. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonates. *Acta Paediatr* 2003;92:243-5.
36. Riche FC, Cholley BP, Lavine MJ, Vicant E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003;133:257-62.
37. Sablotzki A, Dehne MG, Friedrich I, Groud S, Zickamm B, et al. Different expression of cytokines in survivors and nonsurvivors from MODS following cardiovascular surgery. *Eur J Med Res* 2003;8:71-6.
38. Harbarth S., Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
39. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as marker of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1737-41.

*Straipsnis gautas 2003 09 17, priimtas 2004 04 07*

*Received 17 September 2003, accepted 7 April 2004*

### Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

**Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131**

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>