

TESTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Prokalcitonino tyrimo reikšmė diagnozuojant sepsį

Judita Andrejaitienė

Kauno medicinos universiteto Biomedicininų tyrimų institutas
Kauno medicinos universiteto klinikų Kardiochirurgijos klinika

Raktažodžiai: prokalcitoninas, sepsis, sisteminis uždegiminio atsako sindromas, bakterinė infekcija.

Santrauka. Sepsis ir jo sukeltos komplikacijos yra pagrindinė mirties priežastis intensyviosios terapijos skyriuose gydomų ligonių. Nepaisant gydymo, mirtingumas nuo sepsio siekia 28–50 proc., o 60–90 proc. ligonių miršta nuo sepsio sukeltų komplikacijų, todėl labai svarbu atpažinti ir laiku diagnozuoti šią patologiją. Sepsio diagnostika yra sudėtinga, nes būdingi klinikiniai požymiai galimi sergantiems neinfekcinėmis ligomis pasireiškus sisteminio uždegiminio atsako sindromui. Klinikinėje praktikoje naudojami uždegiminio atsako parametrai: kūno temperatūra, leukocitų skaičius, eritrocitų nusėdimo greitis ir C reaktyvusis baltymas nėra nei jautrūs, nei specifiniai ir, remiantis jais, negalima atskirti sisteminio uždegiminio atsako sindromo nuo sepsio. Prokalcitoninas yra naujas bakterijų, grybelių ir parazitų sukeltų infekcinių ligų žymuo. Sveikiems žmonėms beveik visas skydliaukėje pasigaminęs prokalcitoninas suskaidomas ir į kraujotaką nepatenka, o plazmoje jo pusinės eliminacijos laikas yra tik kelios minutės, todėl sveikų žmonių kraujyje prokalcitonino koncentracija yra labai maža ($<0,1$ ng/ml), be to, standartiniais metodais nenustatoma. Atsiradus infekcijai, prokalcitonino koncentracija per 2–6 valandas greitai didėja, o maksimumą pasiekia po 6–12 val. Prokalcitonino koncentracijos tyrimas gali būti panaudotas tiek skubiai diagnostikai, tiek gydymo veiksmingumui įvertinti. Šiame straipsnyje apžvelgiama naujausia literatūra apie prokalcitonino koncentracijos svarbą diagnozuojant sepsį, lyginant diagnostinę prokalcitonino koncentraciją su kitais uždegiminės reakcijos žymenimis, aptariamomis indikacijomis prokalcitonino tyrimui.

Sepsis ir jo sukeltos komplikacijos yra didelio mirtingumo po operacijos priežastis ir, kaip šiais metais Kembridže įvykęs tarptautinis sepsio forumas pripažino, sepsis išlieka pagrindinė intensyviosios terapijos skyriuose gydomų ligonių mirties priežastis (1). Tarp visų mirtingumo priežasčių sepsis užima vienuoliktą vietą, o tarp mirčių nuo infekcijos – trečią. Per metus JAV daugiau kaip 750 tūkstančių žmonių suserga sunkiu sepsiu, daugiau kaip 2 tūkst. naujų sepsio atvejų diagnozuojama kasdien. Sunkiam sepsiui ir jo sukeltų padarinių gydymui per metus išleidžiama apie 17 milijardų dolerių. Nepaisant gydymo, mirtingumas nuo sepsio siekia 28–50 proc., o daugiau kaip 215 tūkst. ligonių miršta nuo sepsio sukeltų komplikacijų (2). Todėl labai svarbu atpažinti ir laiku diagnozuoti sepsį. Tačiau sepsio diagnostika yra sudėtinga, nes jam būdingi klinikiniai požymiai galimi sergant ir kitomis neinfekcinėmis ligomis dėl sisteminio uždegiminio at-

sako sindromo (3). Todėl jau 1992 m. Amerikos pulmonologų ir intensyviosios terapijos specialistai pateikė terminus su infekcija susijusių būklių diagnostikai (4). Sepsis – tai sisteminis uždegiminis atsakas į infekciją. Sisteminio uždegiminio atsako sindromas – tai sisteminis uždegiminis atsakas į įvairias sunkias neinfekcines būkles (pvz., operacinę traumą, kardiogeninį šoką ir kt.). Sisteminio uždegiminio atsako metu išsilaivina daug endogeninių mediatorių (1 lentelė), kurie aktyvuoja komplemento sistemą, koaguliaciją, sukelia kraujagyslių pažeidimų (5–8).

Šie išsilaivinę endogeniniai mediatoriai ir lemia sisteminio uždegiminio atsako sindromo ar *dauginį organų disfunkcijos* sindromo atsiradimą. Dauginis organų disfunkcijos sindromas – tai staiga susirgusio ligonio pakitusios organų funkcijos, kai be invazinio gydymo homeostazės palaikyti neįmanoma (2 lentelė) (9).

1 lentelė. Endogeniniai mediatoriai

Arachidoninės rūgšties mediatoriai
 Endorfinai
 Komplementiniai komponentai
 Trombocitus aktyvuojantis faktorius
 Citokinai
 Kininai
 Endotelio gaminamas atpalaiduojamasis veiksnys
 Renino-angiotenzino sistema
 Adhezinės molekulės
 Histaminas
 Monocitų chemotaktinis faktorius
 Transformuojamasis augimo veiksnys
 Koloniją stimuliuojamieji veiksniai
 Azoto oksidas
 Endotelinas
 Ūminės fazės proteinai ir proteazės (chimotripsinas ir neutrofilų elastazė)
 Prokalcitoninas – naujasis sepsio žymuo

Adaptuota iš 5–8 literatūros šaltinių.

2 lentelė. Organų disfunkcijos kriterijai

Sistema	Požymiai
Širdies ir kraujagyslių sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Sisteminis kraujospūdis (SKS) ≤ 70 arba vidutinis AKS ≤ 50 mmHg trunkantis ilgiau kaip 1 val. • Pakankama volemija • Vazopresorių skyrimas SKS palaikyti
Inkstų funkcija	<ul style="list-style-type: none"> • Šlapimo išskyrimas $\leq 0,5$ ml/kg/val., trunkantis ilgiau kaip 1 val. • Pakankama volemija
Kvėpavimo sistema	<ul style="list-style-type: none"> • $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$, esant kitų organų disfunkcijai • $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ be kitų organų disfunkcijos
Kraujodaros sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitų skaičius < 80 tūkst/mm³ • Trombocitų skaičius mažėja 50 proc. per tris dienas
Metabolizmas	<ul style="list-style-type: none"> • $\text{pH} \leq 7,30$ ar bazių deficitas $> 5,0$ mmol/l • laktatai 1,5 karto viršija normą

Adaptuota iš 9 literatūros šaltinio.

Sisteminio uždegiminio atsako sindromas diagnozuojamas, kai pasireiškia du ar daugiau trečioje lentelėje nurodytų klinikinių požymių (9). Klinikiniai požymiai pagal šią klasifikaciją nebūdingi išskirtinai sepsiui arba tik sisteminio uždegiminio atsako sindromui. Klinikinėje praktikoje naudojami uždegiminio atsako parametrai: kūno temperatūra, leukocitų skaičius, eritrocitų nusėdimo greitis nėra nei jautrūs, nei specifiški ir, remiantis jais, negalima atskirti sisteminio

uždegiminio atsako sindromo nuo sepsio (7, 10–12). Be to, ligoniniai, sergantys sepsiui, gali nekarščiuoti ir gali nebūti jokių sepsiui būdingų požymių. Teigiami bakteriologiniai pasėliai gali būti dėl užterštumo, o remiantis neigiamais, negalima atmesti infekcijos ar sepsio, nes sepsio diagnozei patvirtinti nebūtinai sukėlėjų išskyrimas iš kraujo (8, 13). Todėl tiriami ir kiti uždegiminiai žymenys (C reaktyvusis baltymas, interleukinai-6 (IL-6) ir interleukinai-8 (IL-8), naviko

3 lentelė. Klinikiniai sisteminio uždegiminio atsako sindromo diagnostikos kriterijai

- ⇒ Kūno temperatūra aukštesnė nei 38°C arba žemesnė nei 36°C
- ⇒ Širdies susitraukimų dažnis daugiau kaip 90 k./min.
- ⇒ Kvėpavimo dažnis daugiau kaip 20 k./min. arba hiperventiliacija, kai pCO_2 mažiau nei 32 mmHg
- ⇒ Leukocitų skaičius daugiau kaip $12 \times 10^9/\text{l}$ ar mažiau nei $4 \times 10^9/\text{l}$, arba jaunų formų daugiau kaip 10 proc.

Adaptuota iš 9 literatūros šaltinio.

nekrozės faktorius, fosfolipazė, serumo amiloidas A, trombocitus aktyvuojantis faktorius, granulocitus stimuliuojantis faktorius, fosfolipazė, neopterinas), kuriais remiantis būtų galima anksti nustatyti sisteminio uždegiminio atsako sindromo infekcinę kilmę ir laiku pradėti gydymą. Tačiau šie žymenys dažnai nesuteikia pakankamos informacijos, tyrimai yra sudėtingesni, brangesni ir nepakankamai specifiški, todėl tikslią diagnozę, atskiriant bakterinę ir nebakterinę infekciją, nustatyti sunku (3, 8, 11, 12). 2005 metais Briuselyje įvykusiame 25-ajame tarptautiniame intensyviosios terapijos specialistų simpoziume prokalcitonino koncentracijos tyrimui buvo skirtas išskirtinis dėmesys ir šis tyrimas pripažintas informatyviu infekcijos diagnostikos žymeniu (14), tačiau mūsų šalyje jis nėra plačiai taikomas. Šiame straipsnyje apžvelgiama naujausia medicinos mokslinė literatūra apie prokalcitonino koncentracijos tyrimo svarbą diagnozuojant sepsį, aptariamoms indikacijoms prokalcitonino tyrimui siekiant plačiau taikyti naująjį žymenį klinikinėje praktikoje.

Prokalcitoninas yra stabilus baltymas tiek *in vivo*, tiek *in vitro*, kurį sudaro 116 aminorūgščių glikoproteinas, jo molekulinė masė ~13 kD. Fiziologiškai, hormoniniu požiūriu, aktyvus kalcitoninas gaminamas ir išskiriamas skydliaukės C ląstelėse po specifinio intraląstelinio proteolitinio prokalcitonino prohormono apdorojimo. Skydliaukėje pasigaminusį prokalcitoniną specifinės proteazės skaido į prohormoną kalcitoniną, katakalciną ir endopeptidazių liekanas. Sveikiems žmonėms beveik visas prokalcitoninas suskaidomas ir į kraujotaką nepatenka, o plazmoje jo pusinės eliminacijos laikas yra tik kelios minutės, todėl sveikų žmonių kraujyje prokalcitonino koncentracija yra labai maža (<0,1 ng/ml), be to, standartiniais metodais nenustatoma (7, 12, 13, 15, 16).

Pirmą kartą prokalcitoninas, kaip naujas infekcijos žymuo, aprašytas 1992 m. nustačius jį nudegusiems ligoniams (13). 1993 m. P. Assicot ir kt. pranešė apie prokalcitonino koncentracijos padidėjimą pacientams, sergantiems sunkia infekcija (17). Vėlesnių klinikinių studijų duomenimis, bakterinis uždegimas ir sepsis, bet ne virusinė infekcija ar autoimuninis pažeidimas gali indukuoti didelę prokalcitonino koncentraciją serume, netgi kai pašalinta skydliaukė. Tai rodo, kad,

atsiradus infekcijai, prokalcitoninas gaminasi ne skydliaukėje (13). Sunkios bakterinės infekcijos ar sepsio metu trūksta specifinės proteolizės ir prokalcitonino didėjanti koncentracija kaupiasi plazmoje. Manoma, kad dėl greito prokalcitonino koncentracijos didėjimo infekcijos metu šis baltymas dalyvauja imuninio atsako patogenezėje (11–13, 18). Prokalcitonino vaidmuo ir jo pasigaminimo mechanizmas dar nepakankamai ištirtas. Manoma, kad, atsiradus infekcijai, prokalcitonino gamybą skatina endotoksino (liposacharido) – gramneigiamų bakterijų sienų sudedamoji medžiaga arba gramteigiamų mikroorganizmų egzotoksina. Nustatyta, kad prokalcitonino koncentracija padidėja praėjus 2–3 val. nuo streso, kurį stimuliuoja bakterinis uždegimas, bakteremija, parazitinė infekcija (maliarija), sepsis, sepsinis šokas. Aktyvuojami ir citokinai, naviko nekrozės faktoriai, interleukinai (13, 15). Šių būklių metu prokalcitonino koncentracija esti daugiau kaip 2 ng/ml, dažniausiai jis svyruoja tarp 10–100 ng/ml. Atsiradus infekcijai, prokalcitonino koncentracija per 2–6 valandas greitai didėja, o maksimumą pasiekia po 6–12 val. Ligonio būklei gerėjant, jo koncentracija per 2–4 dienas sumažėja vidutiniškai 30–50 proc. lyginant su pradine. Jeigu ligonio būklė negerėja, padidėjusi prokalcitonino koncentracija serume išlieka (5, 7, 10, 13). Kol kas neiširta, kaip infekcijos metu atsipalaiduoja prokalcitoninas. Manoma, jog bakterinio uždegimo stimuliuota prokalcitonino sekrecija vyksta plaučių bei žarnyno neuroendokrininėse ląstelėse (13, 15). Remiantis naujausiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad įtaką gali turėti kepenų ląstelės ir jų monocitai ir makrofagai. Šis plazmoje pasigaminęs prokalcitoninas yra labai stabilus ir neskaidomas į aktyvųjį kalcitoniną, nes pastarojo koncentracija plazmoje nekinta (12, 13).

Nustatyta, kad prokalcitonino koncentracija gali būti padidėjusi sunkių būklių (kardiogeninio šoko, užsėtusio gaivinimo, nudegimo ir kt.) metu ir nesant infekcinio proceso (11). Iškelta hipotezė, kad tuo atveju prokalcitonino padidėjimą lemia dėl žarnų gleivinės hipoperfuzijos vykstanti bakterijų arba jų toksinų patekimas iš žarnyno į kraują. Tačiau šiais atvejais prokalcitonino koncentracija kraujyje paprastai būna mažesnė už tą, kuri randama sunkaus sepsio ar sep-

sinio šoko atvejais ir greitai normalizuojasi (12). Daugelio studijų nustatyta, kad prokalцитonino tyrimą galima naudoti diferencijuojant bakterinę infekciją nuo virusinės ir nustatant bakterinę infekciją ligoniams, gydomiems intensyviosios terapijos skyriuose dėl sisteminio uždegiminio atsako sindromo (7, 10–13, 15, 16, 18). Tačiau vis dar tęsiami tyrinėjimai, lyginant diagnostinę prokalцитonino svarbą su kitais uždegiminės reakcijos žymenimis. Japonų mokslininkai N. Aikawa, S. Fujishima ir kt. atliko prospektyviąją studiją, kurios metu buvo tirta prokalцитonino reikšmė sepsiui nustatyti (19). Mokslininkai neabejodami teigia, kad prokalцитonino koncentracija serume yra specifinė bakterinei infekcijai ir siūlo, remiantis prokalцитonino tyrimu, apsispręsti dėl antibiotikoterapijos tikslingumo. Kraujo kultūros identifikavimas yra labai specifiškas ir patikslinantis metodas nustatant septicemiją, bet išankstiniai testo rezultatai gaunami tik po 24 val., tikslesniems reikia net trijų dienų, tuo tarpu gydytojas nedelsdamas turi nuspręsti, ar pacientui skirti antibiotikoterapiją. Be to, kraujo kultūros jautrumas yra neinformatyvus. Pacientams, kuriems bakterinė infekcija pasireiškia nežymiai, gydytojas vis dėlto linkęs skirti antibiotikoterapiją, kad būtų išvengta sunkios infekcijos ar septicemijos. Šioje situacijoje padėtų greitas ir patikimas testas, kuriuo remiantis galima nustatyti bakterinę infekciją ir apsaugoti gydytoją nuo hiperdiagnostikos, tinkamai skiriant antibiotikus, o visa tai leistų sumažinti bendras medicinines išlaidas (19). Daugelyje studijų palyginta diagnostinė prokalцитonino, kaip žymens, svarba su kitais uždegiminės reakcijos žymenimis – C reaktyviuoju baltymu ir citokinų koncentracija. C reaktyvusis baltymas ir IL-6 yra geri sepsio žymenys, tačiau jų koncentracija būna padidėjusi po operacijų ir tiems pacientams, kuriems yra ne bakterinės kilmės sisteminio uždegiminio atsako sindromas. Tokiu atveju šie žymenys praranda tikslumą ir negali būti naudojami diferencinei diagnostikai (20). Japonijoje C. Mitaka atliko klinikinių ir laboratorinių infekcinio ir neinfekcinio sisteminio uždegiminio atsako simptomų palyginimą, vertindamas C reaktyviojo baltymo, prokalцитonino, neopterinino ir endotoksino kitimus. Nustatyta, jog prokalцитonino koncentracija yra informatyvesnė palyginti su C reaktyviuoju baltymu vertinant koreliaciją tarp sepsio sunkumo ir baigčių. Taip pat nustatyta, kad neopterininas yra labiau reikalingas virusinės infekcijos diagnostikai, o endotoksina galima tirti su C reaktyviuoju baltymu, prokalцитoninu ar neopterinu tik kaip pagalbinį diagnostinį žymenį gramneigiamai bakterinei infekcijai nustatyti (21). Kiti japonų mokslininkai atliko prokalцитonino ir serumo amiloido A lyginamąją studiją ir nustatė, kad, naudojant uždegiminius žymenis: eritrocitų nu-

sėdimo greitį, C reaktyvųjį baltymą, serumo amiloido A, šie yra nespecifiniai, o prokalцитoninas reaguoja anksčiau ir jautriau į sunkią bakterinę infekciją, ir nežymiai bei silpnai, jei yra virusinė infekcija ar autoimuninis pažeidimas. Todėl daroma išvada, kad prokalцитonino nustatymas serume gali būti naudojamas sunkios infekcijos ir sisteminio uždegiminio atsako sindromo diferencinei diagnostikai (22). Jeilio universiteto mokslininkai L. Simon, F. Gauvin ir kt., lygindami prokalцитonino ir C reaktyviojo baltymo pokyčius bakterinės infekcijos metu, metaanalizės būdu nustatė ir patvirtino teiginį, kad prokalцитoninas yra informatyvesnis (23). Italai A. Luzzani, E. Polati su kolegomis taip pat atliko lyginamąją studiją ir jų gauti duomenys patvirtino, kad prokalцитoninas yra tinkamesnis sepsio žymuo nei C reaktyvusis baltymas, bei nustatė koreliaciją tarp infekcijos sunkumo ir organų disfunkcijos (24). Italai G. P. Castelli, C. Pognani su kolegomis lygino C reaktyviojo baltymo ir prokalцитonino pokyčius sisteminio uždegiminio atsako sindromo, sepsio ir dauginio organų disfunkcijos sindromo atveju. Mokslininkai pripažino prokalцитoniną ir C reaktyvųjį baltymą sepsio žymenimis, tačiau atkreipė dėmesį į tai, kad iki šiol diskutuojama dėl koreliacijos tarp jų koncentracijos kraujo serume ir sepsio sunkumo laipsnio. Teigdami, jog prokalцитonino ir C reaktyviojo baltymo koncentracijos yra skirtingos pacientams, sergantiems infekcija, arba pacientams, kuriems nėra infekcijos, tokio pat sunkumo ir organų disfunkcijos ir sisteminio uždegiminio atsako sindromo metu, nustatė, kad prokalцитonino ir C reaktyviojo baltymo koncentracija yra susijusi su organų disfunkcijos sutrikimu, tačiau jų koncentracijos serume vis dėlto bus didesnės infekcijos metu. Jų nuomone, šių žymenų jautrumo skirtumus bei kinetiką dar reikia tirti (25). Kinijos mokslininkai 2003 m. tyrė prokalцитonino ir IL-6 įtaką diferencijuojant infekcijos sukeltą sisteminio uždegiminio atsako sindromą nuo neinfekcinės kilmės sisteminio uždegiminio atsako sindromo, tačiau pastebimų skirtumų, vertinant prokalцитonino ir IL-6 koncentraciją serume, nenustatė (26). Šiais metais kiti Kinijos mokslininkai paskelbė savo tyrimų duomenis, kad prokalцитoninas ir IL-6 yra labiau patikimi žymenys diferencijuojant sepsį nuo neinfekcinio sisteminio uždegiminio atsako sindromo palyginti su kitais uždegimo žymenimis bei nustatė koreliaciją su ligos sunkumu, taip pat atkreipė dėmesį į tai, jog prokalцитonino koncentracija stipriai koreliavo su gydymo intensyviosios terapijos skyriuje trukme (27).

Labai svarbu laiku diagnozuoti infekciją sunkios ar kritinės būklės ligoniams – tai ligoniai po didelės apimties operacijų, organų transplantacijos, patyrę daugines traumas, taip pat ligoniai, ilgai gydomi in-

tensyviosios terapijos skyriuose, ypač jei jiems taikoma ilgalaikė dirbtinė plaučių ventilacija, atliekamos invazinės procedūros (7, 9–13, 20). Atlikta daug mokslinių tyrinėjimų vertinant prokalcitonino svarbą įvairių klinikinių situacijų metu. Austrai A. Geppert, A. Steiner su kolegomis vertino prokalcitonino svarbą diagnozuojant komplikotą sepsį kardiogeninio šoko būsenos ligoniams. Šių mokslininkų tyrimo duomenimis, prokalcitonino koncentracija didesnė nei 2 ng/ml būna ligoniams, kuriems diagnozuotas kardiogeninis šokas ir dauginis organų disfunkcijos sindromas, tačiau tai ne visada rodo infekciją. Todėl mokslininkai abejoja prokalcitonino informatyvumu diagnozuojant sepsį kardiogeninio šoko būsenos ligoniams (28). Turkai B. Kocazeybek, S. Kucukoglu ir kt. vertino prokalcitonino ir C reaktyviojo baltymo efektyvumą infekcinio endokardito metu ir nustatė, kad prokalcitoninas jautresnis sprendžiant apie atsaką į medikamentinį gydymą, turi didesnę prognozinę reikšmę ir leidžia racionaliau taikyti antimikrobinio gydymo derinius (29). Prokalcitonino koncentracija kraujyje, lyginant su C reaktyviuoju baltymu, nevarijuoja priklausomai nuo paciento amžiaus. Šveicarijoje, F. Stucker su kolegomis tyrė prokalcitonino koncentracijos padidėjimą kaip klinikinį ir biocheminį infekcijos žymenį vyresniems kaip 75 metų pacientams ir nustatė, kad prokalcitonino koncentracijos tyrimas gali būti naudojamas diagnozuojant sunkią infekcinę ligą vyresnio amžiaus ligoniams (30). Žemutinių kvėpavimo takų infekcijos metu prokalcitonino koncentracija visada padidėja. Prancūzai N. Boussekey ir kt. intensyviosios terapijos skyriuose gydomiems ligoniams, sergantiems sunkia visuomenėje įgyta pneumonija, nustatė prokalcitonino koncentracijos padidėjimą, mano, kad prokalcitonino koncentracijos padidėjimas gali būti prognozinis galimų komplikacijų žymuo (31). Danai I. S. Modrau, A. K. Floyd su kolegomis, tirdami prokalcitonino klinikinę svarbą ūminio pankreatito atveju, teigia, kad anksti nustatyti sunkios eigos pankreatitą, turi ribotas galimybes. Jų duomenimis, C reaktyvusis baltymas yra informatyvesnis prognozinis žymuo, tačiau tik po 48 val., kai ir alanininės transaminazės padidėjimas rodo biliardinę pankreatito etiologiją (32).

Tikslinant karščiavimo priežastis, prokalcitoniną nustatyti ypač svarbu ligoniams, kurių nusilpęs imunitetas. Tai ligoniai po spindulinės ar chemoterapijos, kai reikia nutarti, ar karščiavimą sukėlė naviko irimas, ar atsiradusi bakterinė, grybinė infekcija. Turkijoje N. Erten, S. Genc tyrė karščiujančius pacientus, kuriems buvo diagnozuota neutropenija ir nustatė, kad prokalcitonino koncentracija yra naujas bakterinės infekcijos žymuo (33). Pietų Afrikoje mokslininkai G. K. Schleicher, V. Herbert, A. Brink su kolegomis

vertino prokalcitonino ir C reaktyviojo baltymo klinikinę svarbą diferencijuojant visuomenėje įgytą pneumoniją ir plaučių tuberkuliozę ŽIV infekuotiems pacientams ir nustatė, kad abu šie infekcijos žymenys būna žymiai padidėję tik pneumonijos metu (34).

Pakaitinės inkstų terapijos procedūros (hemodializė, hemodiafiltracija) prokalcitonino koncentracijos neveikia, nes jo išsiskyrimo iš organizmo nenustatyta. Inkstų ekskrecija beveik nesvarbi, nes, esant inkstų nepakankamumui, prokalcitoninas nesikumuliuoja. Jo renalinis klirensas mažesnis nei 1 ml/min. (12, 13). Austrai G. Steinbach, E. Bolke E su kolegomis tyrė ligonius, sergančius ūminiu ir lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, nes šiems ligoniams bakterinė infekcija labai pavojinga ir bakterinės komplikacijos susijusios su dideliu mirtingumu. Vertinant tai, kad ligoniams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, nustatoma padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija nesant infekcijos, manyta, kad prokalcitonino koncentracija taps informatyviu diagnostikos kriterijumi nustatant infekciją (35).

Graikijoje G. Visvardis su kolegomis, tirdami prokalcitonino koncentraciją hemodializuojamiems pacientams, nustatė, kad prokalcitoninas yra labai jautrus uždegiminis žymuo palyginus su C reaktyviuoju baltymu ir IL-6 (36). Italas G. Congi su kolegomis, ieškodami greito ir jautraus testo, kuriuo būtų galima nustatyti mikrouždegimą hemodializuojamiems pacientams, prokalcitonino koncentraciją lygino su įprastais uždegimo žymenimis: C reaktyviuoju baltymu, serumo amiloidu A ir homocisteinu (kurie susiję su kraujagyslių pažeidimu) ir nustatė, kad prokalcitonino koncentracija yra daug tikslesnis žymuo už kitus uždegimo testus vertinant biosuderinamumą ir mikrouždegimą (37).

A. L. Hsiao su kolegomis paskelbtė naujausius duomenis apie sunkios bakterinės infekcijos žymenis karščiuojantiems vaikams. Pripažįstama, jog randama vis daugiau tikslų sunkios bakterinės infekcijos indikatorių, tačiau universalus žymenis nėra (38). Kadangi vaikams nebūdingas specifinis klinikinis vaizdas, infekcijos diagnozė grindžiama laboratorinių ir klinikinių tyrimų rodmenimis. Graikijoje D. A. Kafetis, I. M. Velissariou su kolegomis tyrė vaikus, sergančius apendicitu lygino C reaktyvųjį baltymą, leukocitų skaičių, pilvo organų echoskopijos duomenis su histologiniais radiniais operacijų metu ir nustatė, jog prokalcitonino koncentracijos tyrimas informatyvus diagnozuojant nekrozinį apendicitą ar jo perforaciją, atkreipdami dėmesį į tai, jog, esant prokalcitonino koncentracijai didesnei nei 0,5 ng/ml, invazinis tyrimas būtinas (39). Anglai S. Thayyil, M. Shenoy ir kt., lygindami C reaktyviojo baltymo, leukocitų skaičiaus

ir prokalцитonino reikšmę ankstyvai bakterinės infekcijos diagnostikai karščiuojantiems vaikams, nenustatė nė vieno iš rodiklių privalumų ir teigia, jog tik kartu su įprastais uždegimo žymenimis ir klinikiniais ištyrimu galimas sunkios infekcijos diagnozavimas (40).

Hipotezę, kad prokalцитonino koncentracijos tyrimas gali būti ankstyvas pooperacinių komplikacijų žymuo, danas A. Kindberg Boysen su kolegomis nagrinėjo plačiau ir pastebėjo, jog, esant heterogeniškai sisteminio uždegiminio atsako sindromo etiologijai, prokalцитonino svarba nėra pakankamai ištirta (41). Mokslininkai iš Rusijos, tirdami prokalцитonino koncentracijos padidėjimą ligoniams po širdies operacijų, taip pat nustatė, kad šis rodmuo gali pranašauti infekcines komplikacijas po operacijos (42). Italai F. Macrina, L. Tritapepe ir kt., vertindami prokalцитonino koncentraciją ligoniams po širdies operacijų, nustatė, jog prokalцитonino koncentracija yra jautri pooperacinėms komplikacijoms palyginti su C reaktyviojo baltymo tyrimu (43). Šveicarai G. Laifer, M. Wasner su kolegomis mano, kad įprastais infekcijos žymenimis negalima tiksliai diferencijuoti uždegimo ir infekcijos po didelės apimties neurochirurginių operacijų ir teigia, jog prokalцитonino koncentracija gali būti naudojama tikslinant nežinomą temperatūros pakilimo priežastį ligoniams po neurochirurginių operacijų (44). Prancūzai D. Mokart, M. Merlin su kolegomis tyrė prokalцитonino koncentracijos ir IL-6 svarbą po didelės apimties vėžio operacijos (ligoniams, kuriems yra didelė pooperacinio sepsio rizika) ir teigia, jog penkias paras po operacijos prokalцитonino koncentracija ir IL-6 gali būti vertinami kaip ankstyvieji pooperacinių infekcinių komplikacijų žymenys (45). Švedai R. Sarbinowski, S. Arvidsson su kolegomis tyrė prokalцитonino, IL-6, C reaktyviojo baltymo koncentracijas, komplemento C3a sistemą ir leukocitų skaičiaus pokyčius ligoniams po didelės apimties kolorektinių operacijų. Aptardami tyrimų duomenis, jie teigia, kad ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu po nekomplikuotos abdominalinės chirurginės procedūros padidėjusi prokalцитonino ir C3a koncentracijos rodo sisteminio uždegiminio atsako sindromą, o IL-6, C reaktyviojo baltymo ir leukocitų skaičiaus padidėjimas buvo nustatytas ir sisteminio uždegiminio atsako sindromo, ir infekcinių komplikacijų metu (46).

Kai kurių studijų tyrėjai mano, jog chirurginė trauma ir uždegimo mediatoriai gali sukelti prokalцитonino sintezę ir taip sumažinti prokalцитonino koncentracijos tyrimo informatyvumą bei pagrįstumą, kaip infekcijos vertinimo žymens. Vokietijoje, Leverkuseno klinikoje, buvo atlikta studija lyginant prokalцитonino ir C reaktyviojo baltymo koncentracijas nesant infekcijos po skirtingų operacijų. Nustatyta, kad po operacijų pro-

kalцитonino koncentracija plazmoje ligoniams, nesant ryškių infekcijos požymių, daugiausia paveikta chirurginės procedūros apimties. Per pirmą ir antrą pooperacines paras prokalцитonino koncentracija daug dažniau nustatyta padidėjusi ligoniams po didelės apimties operacijų (pilvo, kraujagyslių ar krūtinės) palyginus su pacientais po mažos apimties aseptinių operacijų. Taigi prokalцитonino, kaip infekcijos vertinimo žymens, svarba labai sumažėja (47).

Labai mažai duomenų apie prokalцитonino koncentracijos svyravimus suaugusiems pacientams po didelės apimties krūtinės operacijų. „Geriausią, ką turime, tai dvi studijas, publikuotas 1998 m. Meisnerio ir 2003 m. Malter,“ – teigia P. E. Falcoz, F. Laluc su kolegomis. Šie mokslininkai 2005 metais paskelbė atliktų tyrimų duomenis, teigdami, jog prokalцитonino koncentracija gali būti naudojama kaip informatyvus žymuo aptikti ir kontroliuoti pooperacines infekcines komplikacijas ligoniams po krūtinės chirurginių procedūrų, kuriems yra didelė sisteminio uždegiminio atsako sindromo rizika. Jų nuomone, prokalцитonino koncentracija suteikia daugiau informacijos apie ligos eigą negu C reaktyvusis baltymas ir galima laiku nustatyti infekcijos atsiradimą (17).

Apžvelgiant naujausių mokslinių tyrimų duomenis ir šiuolaikinių tyrimų standartus, reikėtų palyginti dažniausiai naudojamų infekcijos žymenų jautrumą ir specifiškumą. Prokalцитonino diagnostinė ir lyginamoji svarba pateikiama 4 lentelėje.

Vertinant prokalцитonino ir C reaktyviojo baltymo įtaką uždegiminio proceso diagnostikai, reikėtų palyginti prokalцитonino ir C reaktyviojo baltymo koncentracijų kinetiką uždegimo metu. C reaktyvusis baltymas – tai ūminės fazės baltymas – ciklinis pentameras, sintetuojamas hepatocituose. Sintezę skatina endogeniniai pirogenai, kai aktyvuojami interleukinai IL-1 ir IL-6 bei prostaglandinai vykstant uždegiminiam procesui ir audinių nekrozei. Atsakas į audinių pažeidimą yra labai individualus. Mažos koncentracijos nustatomos visų amžiaus grupių žmonėms. Su amžiumi C reaktyviojo baltymo koncentracija šiek tiek didėja. Normaliai C reaktyviojo baltymo koncentracija yra 10–20 mg/l. Pažeidus audinius, koncentracija didėja greitai: praėjus 6–8 val. po audinių pažeidimo, maksimumą pasiekia per 48 val. Atsiradus infekcijai, prokalцитonino koncentracija kraujyje padidėja daug greičiau nei C reaktyviojo baltymo. Padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija gali išlikti kelias paras ar net savaitę pasibaigus uždegiminiam procesui ar pagerėjus klinikinei būklei. Tyrimo atsakymas trunka daugiau nei 1 val. (8, 11, 12, 20, 48, 49). Norint nustatyti prokalцитonino koncentraciją, tyrimą galima atlikti

4 lentelė. Lyginamoji sepsio laboratorinių rodmenų reikšmė

Rodmenys	CRB	IL-6	NNF	PCT
Jautrumas (proc.)	58	51	55	85
Specifiškumas (proc.)	58	53	66	91
Neigiama numatomoji reikšmė (proc.)	68	56	65	95
Teigiama numatomoji reikšmė (proc.)	53	42	54	89

CRB – C reaktyvusis baltymas, IL-6 – interleukinas-6, NNF – naviko nekrozės faktorius, PCT – prokalcitoninas.

Adaptuota iš 13, 20, 48 literatūros šaltinių.

dviem būdais: imunoluminometriniu, naudojant antikūnus prieš kalciną ir kalcitoniną, ir pusiau kiekybinį imunochromatografiniu testu pagal bandinio juostos spalvos intensyvumą.

Šio tyrimo privalumai (7, 10, 13):

- Greitas: inkubacinis laikotarpis 30 min. kambario temperatūroje.
- Paprastas: atliekamas bet kuriuo paros metu (bandinį galima užšaldyti) ir bet kurioje ligoninėje (nereikia specialios aparatinės).
- Pusiau kiekybinis: naudojamas specialus testas.

Dabar manoma, jog C reaktyvusis baltymas informatyvus tik lėtinių uždegiminių ligų aktyvumui stebėti (49). C reaktyviojo baltymo ir prokalcitonino koncentracijos tyrimo privalumų ir trūkumų palyginimai pateikiami 5, 6 ir 7 lentelėse (12, 13, 49).

Neabejojama prokalcitonino koncentracijos tyrimo svarba diagnozuojant sepsį, ypač jo pradžią. Jau 2003 m. tarptautinėje konferencijoje buvo pripažintas ir įtrauktas į sepsio uždegiminių duomenų diagnostikos

kriterijus (11). Pirmenybė prokalcitoninui teikiama dėl greitesnės jo kinetikos, didesnio specifiškumo ir neabejotinos svarbos tarp visų iki šiol žinomų infekcijos žymenų vertinant koreliaciją su infekcijos sunkumu, atsiradusia organų disfunkcija, prognoze bei mirtinumu. B. H. Davis iš Maino medicininio tyrimų instituto, apibendrinamas sepsio sukeltų padarinių reikšmę, pripažįsta, kad dėl didelio mirtingumo ir didelių ekonominių sąnaudų sepsis yra svarbi sveikatos priežiūros problema. Diagnostikos progresas yra lėtas, bet pastarųjų metų mokslo pasiekimai, atrandant naują žymenį ir įdiegiant kiekybinį ląstelių įvertinimą, teikia vilties. Nors citokinų vertinimo perkėlimui iš laboratorijų į klinikinę praktiką dar nepasiruošta, tačiau prokalcitonino koncentracijos nustatymas jau prieinamas daugelyje šalių. Didelė diagnostikos viltis siejama su ląstelinės diagnostikos plėtra, ypač daug tyrimų atliekama su neutrofilų formos CD 64 nustatymu, esant geresnei kokybei ir specifiškumui palyginti su įprastais laboratoriniais testais nustatant sepsį (50).

5 lentelė. Operacinė trauma ir infekcijos žymenys

C reaktyvusis baltymas	Prokalcitoninas
Pradeda didėti praėjus 4–6 val. po operacijos (250–350 mg/l), maksimumas – po 48–72 val. Normalizuojasi praėjus 5–7 paroms po operacijos	Operacinė trauma ar dauginė trauma koncentracijos nekeičia
Kai randasi infekcija ar kitas audinių pažeidimą sukeliantis procesas, C reaktyvusis baltymas išlieka padidėjęs ilgą laiką	Atsiradus infekcijai, prokalcitonino koncentracija greitai didėja per 2–6 valandas, maksimumą pasiekia po 6–12 val. Ligonio būklei gerėjant, prokalcitonino koncentracija per 2–4 dienas sumažėja vidutiniškai 30–50 proc. lyginant su pradine
Pacientams, patyrusiems dauginę traumą be bakterinės infekcijos, gydant juos intensyviosios terapijos skyriuje, ilgą laiką išlieka padidėjusi C reaktyviojo baltymo koncentracija	Tiems patiems pacientams prokalcitonino koncentracija nerodė infekcijos ir buvo visiškai normali
Jei norima C reaktyviojo baltymo stebėti po operacijos, reikia tirti koncentraciją iki operacijos	Nereikia tirti prokalcitonino prieš operaciją

Adaptuota iš 12, 13, 49 literatūros šaltinių.

6 lentelė. Bakterinė infekcija ir medikamentai

C reaktyvusis baltymas	Prokalcitoninas
Padidėja daugiau kaip 100 mg/l – ⇒ atsakas į ūminę leukozę ⇒ kraujo perpylimus ⇒ gydymą kraujo komponentais ⇒ gydymą citostatikais	Nereaguoja į: ⇒ atliktus kraujo perpylimus ⇒ gydymą kraujo komponentais ⇒ gydymą citostatikais

Adaptuota iš 13, 49 literatūros šaltinių.

7 lentelė. Bakterinės naujagimių ir vaikų ligos

C reaktyvusis baltymas	C reaktyviojo baltymo jautrumas labai didelis, bet nespecifiškas: jo koncentracija gali didėti ir esant nedidelei infekcijai (pvz., peršalus), todėl tai nepadaeda diferencijuoti infekcijos sunkumo bei atskirti bakterinės infekcijos nuo virusinės ⇒ Gripas ir ankstyva sunkių infekcijų stadija 10–50 mg/l ⇒ Jei >150 mg/l, reikia įtarti sunkią bakterinę infekciją ar sisteminę ligą ⇒ Virusinis meningitas – 80 mg/l ⇒ Bakterinis meningitas – 130–250 mg/l
Prokalcitoninas	⇒ Prokalcitoninas skirtingai nei C reaktyvusis baltymas nekinta esant nesunkiai infekcijai, o padidėja esant sisteminėi bakterinei infekcijai ⇒ Esant bakteriniam meningitui, prokalcitonino koncentracija yra žymiai didesnė nei esant virusiniam

Adaptuota iš 13, 49 literatūros šaltinių.

Apibendrinant galima pateikti indikacijas prokalcitonino koncentracijos kraujyje nustatymui (1, 8, 12, 13, 15):

1. Generalizuota bakterinė, parazitinė arba grybelinė infekcija, kai būna sisteminio uždegiminio atsako sindromas arba dauginio organų disfunkcijos sindromas. Prokalcitonino koncentracija plazmoje viršija 2–3 ng/ml. Jo dydis rodo uždegiminės reakcijos į infekciją sunkumą. Lokali infekcija arba infekcija be sisteminio uždegiminio atsako sindromo nedidina prokalcitonino koncentracijos kraujyje arba didina ją labai nežymiai. Taigi prokalcitoninas yra sunkios generalizuotos infekcijos ir sepsio žymuo.

2. Infekcijų eigos ir gydymo kontrolė. Didėjanti arba išliekanti padidėjusi prokalcitonino koncentracija kraujyje rodo infekcijos aktyvumą, galimą sepsinio šoko pradžią. Mažėjanti prokalcitonino koncentracija rodo infekcinio proceso aktyvumo mažėjimą esant tinkamai antibiotikoterapijai arba sėkmingai chirurgiškai pašalintam infekcijos židiniui.

3. Diferencinė uždegiminių ligų ir neaiškos kilmės karščiavimo diagnostika. Ar karščiavimo priežastis bakteremija, ar nebakterinės kilmės (virusinės, toksinės) karščiavimas – šiuo atveju prokalcitonino kon-

centracijos nustatymas galėtų padėti parinkti kompleksinį gydymą, pvz., priešvirusinį, priešgrybelinį, prieš-tuberkuliozinį (kai prokalcitonino koncentracija normali) arba priešbakterinį gydymą (kai prokalcitonino koncentracija padidėjusi).

4. Laiku diagnozuota infekcija sunkios ar kritinės būklės ligoniams, nes visais atvejais labai svarbu įvertinti infekcijos tikimybę. Diagnozuojus sisteminę infekciją, laiku bus pradėtas gydymas antibiotikais ar kitais antimikrobiniais vaistais ir ligos baigtis bus geresnė. Sepsį gali būti sunku atskirti nuo kitų neinfekcinių būklių, kai sunkiai sergantiems ligoniams yra klininių požymių ir simptomų, pasireiškiančių ūminiu uždegiminiu sindromu.

5. Prognozės ir klinikinės eigos vertinimas, atsiradus sepsiui, ištikus sepsiniam šokui ir jo sąlygotam dauginio organų disfunkcijos sindromui. Jei didelė prokalcitonino koncentracija kraujyje išlieka ilgiau, reikia ieškoti infekcijos priežasties, kito infekcijos šaltinio ar keisti gydymą. Ilgai išliekanti didelė prokalcitonino koncentracija yra akivaizdus blogos ligos baigties žymuo. Mažėjanti prokalcitonino koncentracija rodo gydymo veiksmingumą, yra geros prognozės žymuo.

Išvada

Procalcitonino koncentracijos kraujyje nustatymas, jo rodmens vertinimas dinamikoje yra specifinis, svarbus ir reikalingas išplitusių bakterinių, grybelių

ir parazitinių sukėlėjų sukeltų infekcinių ligų diagnostinis žymuo, todėl jį rekomenduojama atlikti infekcinei būklei diagnozuoti.

The diagnostic value of procalcitonin in severe sepsis

Judita Andrejaitienė

*Institute for Biomedical Research, Kaunas University of Medicine,
Clinic of Cardiosurgery, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania*

Key words: procalcitonin, sepsis, systemic inflammatory response syndrome, bacterial infection.

Summary. Sepsis and its complications are the most common cause of the death in the intensive care unit. In spite of the treatment mortality remains up to 28–50%, and 60–90% of the patients are lost because of the complications of sepsis. So it is very important to diagnose this pathology and start the treatment early. The diagnosis of sepsis is complicated for clinical signs and symptoms are not specific and manifest in the patients who have non-infective diseases, when systemic inflammatory response is involved. Parameters of systemic inflammatory response, such as body temperature, heart rate, respiratory rate, leukocyte count, and C-reactive protein concentration, used in clinical practice are neither specific, non sensitive. These parameters often provide information that is inadequate for the discrimination of bacterial and nonbacterial infections and for diagnosis. So it is impossible to differentiate systemic inflammatory response and sepsis. Procalcitonin is a new parameter for diagnosis of bacterial, fungal and parasitical infections. In healthy humans almost all procalcitonin, which is produced in thyroid gland, is resolved and does not reach the blood stream. Its half-life in plasma is only few minutes, so in healthy humans the level of procalcitonin is very low (<0.1 ng/ml) and is not detectable by standard methods. In the case of infection the level of procalcitonin rapidly increases during 2–6 hours and reaches the maximum level after 6–12 hours. The measurement of procalcitonin levels can be used for instant diagnosis as well as for evaluation of the treatment effectiveness. In our article we review the new literature data on the importance of procalcitonin level for sepsis diagnosis in comparison with other parameters of systemic inflammatory reaction, and discuss the indications for procalcitonin analysis.

Correspondence to J. Andrejaitienė, Laboratory of Intensive Care and Blood Circulation Research, Institute for Biomedical Research, Kaunas University of Medicine, Eivenių 4, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: andrejaitiene@yahoo.com

Literatūra

1. Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, Angus DC, Abraham E, Bernard G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: A report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med* 2005;33(8):1708-16.
2. 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.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International sepsis definitions conference. *Intens Care Med* 2003;29:530-8.
4. American College of Chest Physicians, 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.
5. Asimakopulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. *Perfusion* 1999;14:269-77.
6. Bennett-Guerrero E. Systemic inflammation. *Cardiac Anaesth* 1999;7:297-318.
7. Brunkhorst FM, Eberhardt OK, Haubitz M. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intens Care Med* 2000;26:199-209.
8. Liewelyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Intens Care Med* 2001;27:10-32.
9. Goyal N, Sherwin R, Privers EP. Severe sepsis and septic shock: principles and practice of emergency department management. *Intern J Intens Care* 2005;12(2):63-70.
10. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forzycki ZF. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intens Care Med* 2000;26:153-64.
11. 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.
12. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intens Care Med* 2000;26:1193-200.
13. Meisner M. Procalcitonin. A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. 3rd ed. New York: Georg Thieme Verlag; 2000.
14. Sorbera LA. Procalcitonin as an effective biomarker for the diagnosis and prognosis of severe sepsis. *Drugs Today (Barc)* 2005;41(4):253-6.
15. Andrejaitienė J, Širvinskas E, Žebrauskienė I. Procalcitoninas – naujas infekcijos rodmuo. Jo panaudojimas intensyviojoje terapijoje. (Procalcitonin – a new marker for infection. The use of procalcitonin for intensive care.) *Medicina (Kaunas)* 2002;38(5):491-8.

16. Gramm H, Beier W, Zimmermann J. Procalcitonin (PCT) – a biological marker of the inflammatory response with prognostic properties. *Clin Intens Care* 1995;6:71-9.
17. Falcoz PE, Laluc F, Toubin MM, Puyraveau M, Clement F, Mecier M, et al. Usefulness of procalcitonin in the early detection after thoracic surgery. *Eur J Card Surg* 2005;27(2):1074-8.
18. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intens Care Med* 2000;26:146-7.
19. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005;11(3):152-9.
20. Oberhoffer M, Rubwurm S, Bredle D. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intens Care Med* 2000;26:170-9.
21. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351(1-2):17-29.
22. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Clinical evaluation of the measurement of serum procalcitonin: comparative study of procalcitonin and serum amyloid A protein in patients with high and low concentrations of serum C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;64(5):469-74.
23. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein level as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):206-17.
24. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31(6):1737-41.
25. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuaní A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8(4):R234-42.
26. Du B, Pan J, Chen D, Li Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 level may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(4):538-42.
27. Liu XL, Du B, Pan JQ, Xu Y, Hua BL. Role of procalcitonin in the differentiation and surveillance of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2005;11(1):48-52.
28. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber K. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 2003;29(8):1384-9.
29. Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003;49(1-2):76-84.
30. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(8):1392-5.
31. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005;33(4):257-63.
32. Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(7):1593-7.
33. Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc* 2004;67(5):217-21.
34. Schleicher GK, Herbert V, Brink A, Martins S, Maraj R, Galpin JS, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J* 2005;25(4):688-92.
35. Steinbach G, Bolke E, Grunert A, Storck M, Orth K. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116(24):849-53.
36. Visvardis G, Griveas I, Fleva A, Giannakou A, Papadopoulou D, Mitsopoulos E et al. Relevance of procalcitonin levels in comparison to other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005;27(4):429-34.
37. Congi G, Amore A, Chiesa M, Mancuso D, Cirina P, Mengozzi G, et al. Procalcitonin as a marker of microinflammation in hemodialysis. *J Nephrol* 2005;18(3):282-8.
38. Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(1):56-61.
39. Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaidis P, Sklavos M, Maktabi M, Spyridis G, et al. Procalcitonin as a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(7):484-7.
40. Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94(2):155-8.
41. Kindberg Boysen A, Madsen JS, Jorgensen PE. Procalcitonin as a marker of postoperative complications. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65(5):387-94.
42. No authors listed. Diagnostic value of some markers of infection in cardiosurgical patients in the early postoperative period. *Anesteziol Reanimatol* 2005;3(3):45-9.
43. Macrina F, Tritapepe L, Pompei F, Scianguola A, Evangelista E, Toscano F, et al. Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2005;20(3):169-75.
44. Laifer G, Wasner M, Sendi P, Graber P, Gratzl O, Huber P, et al. Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(8):679-81.
45. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, et al. Procalcitonin, interleukin-6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005;94(6):767-73.
46. Sarbinowski R, Arvidsson S, Tylman M, Oresland T, Bengtsson A. Plasma concentration of procalcitonin and systemic inflammatory response syndrome after colorectal surgery. *Acta Anaesth Scand* 2005;49(2):191-6.
47. Molter GP, Soltesz S, Kottke R, Wihelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist* 2003;52(3):210-7.
48. 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.
49. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as marker of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1737-41.
50. Davis BH. Improved diagnostic approaches to infection/sepsis detection. *Expert Rev Mol Diagn* 2005;5(2):193-207.

Straipsnis gautas 2005 09 09, priimtas 2005 12 14

Received 9 September 2005, accepted 14 December 2005