

# Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce i monitorowaniu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej

## Clinical usefulness of evaluation of C-reactive protein and procalcitonin concentrations in the diagnosis and the monitoring of systemic inflammatory response syndrome

JANUSZ PIOTR SIKORA <sup>1/</sup>, RÓŻA KWIATKOWSKA <sup>2/</sup>

<sup>1/</sup> Klinika Propedeutyki Pediatrii Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

<sup>2/</sup> Studentka Indywidualnego Toku Studiów – V r., Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

W pracy przedstawiono aktualne poglądy dotyczące przydatności klinicznej oznaczania stężenia białek ostrej fazy – białka C-reaktywnego (CRP) i prokalcytoniny (PCT) w zespole uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS). Zwrócono szczególną uwagę na znaczenie tych markerów w diagnostyce i monitorowaniu uogólnionych zakażeń u noworodków i małych dzieci. Przytoczono przykłady świadczące o większych korzyściach wynikających z upowszechniania określania stężeń PCT (zamiast CRP) w rozpoznawaniu i prognozowaniu różnych krytycznych stanów zagrażających życiu pacjentów a powikłanych uogólnionym zakażeniem. Ponadto uwzględniono użyteczność badania takich wskaźników immunologicznych ostrego stanu zapalnego, jak prozapalne cytokiny i ich inhibitory, które oznaczane równoległe z CRP i PCT zwiększają możliwości monitorowania SIRS w aspekcie terapeutycznym i rokowniczym.

*Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 63-68*

**Słowa kluczowe:** białko C-reaktywne, prokalcytonina, prozapalne cytokiny, zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej, posocznica

Current opinions on the clinical usefulness of evaluation of acute phase – C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) concentrations in systemic inflammatory response syndrome (SIRS) have been presented. Attention was paid to the importance of these markers in the diagnosis and monitoring of generalized infections in newborns and infants. The study describes several examples confirming major advantages that resulted from more frequent evaluation of PCT (instead of CRP) concentration in the diagnosis and prognosis of various life-threatening states that were complicated by generalized infections. Usefulness of the evaluation of other acute phase reaction markers (e.g. proinflammatory cytokines and their inhibitors) was demonstrated; these, when combined with evaluations of such indices as CRP and PCT, increase the possibility of SIRS monitoring and may improve therapeutic and prognosis methods.

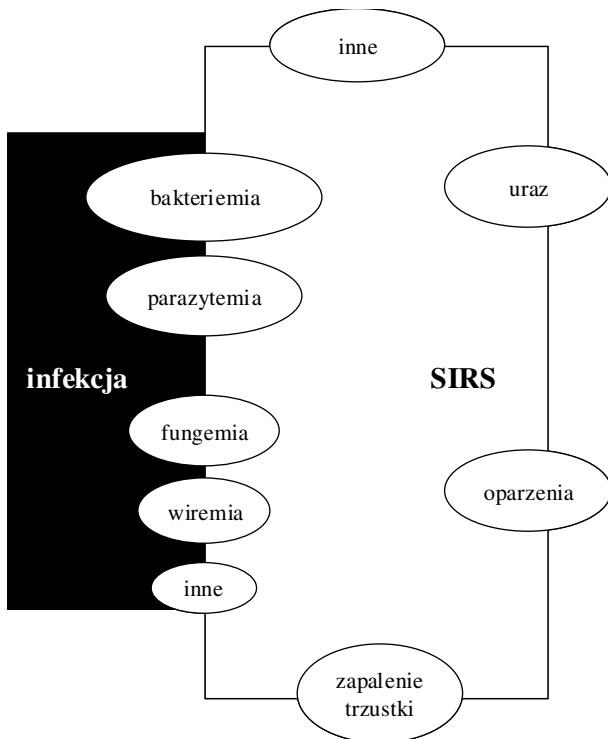
*Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 63-68*

**Key words:** C-reactive protein, procalcitonin, proinflammatory cytokines, systemic inflammatory response syndrome, sepsis

Zespół zmian, zarówno miejscowych, jak i uogólnionych, stanowiących odpowiedź organizmu na działanie czynników uszkodzających nosi nazwę reakcji ostrej fazy i ma na celu unieczynnienie tych czynników, a także naprawę uszkodzonych tkanek. Reakcja ustroju jest niezależna od rodzaju działającego bodźca oraz miejsca uszkodzenia. Ze względu na zakres objawów klinicznych wyodrębniono zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS) wywołwany przez poważne czynniki uszkodzające, spośród których należy wymienić zakażenie, uraz, oparzenie oraz

zapalenie trzustki i inne (ryc.1). SIRS jest najczęściej związany z posocznicą, definiowaną jako uogólniona reakcja odpowiedzi organizmu na zakażenie. Ta odpowiedź ostrej fazy indukowana jest endotoksyną bakteryjną i zachodzi z udziałem cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), prowadząc do wzrostu ciepłoty ciała i syntezy białek ostrej fazy, np. białka C-reaktywnego, haptoglobiny,  $\alpha$ -1-antytrypsyny, fibrynogenu [1].

Spośród komórek układu odpornościowego biorących udział w SIRS do najważniejszych należy zaliczyć granulocyty obojętnochłonne oraz makrofagi. Wytwarzane przez

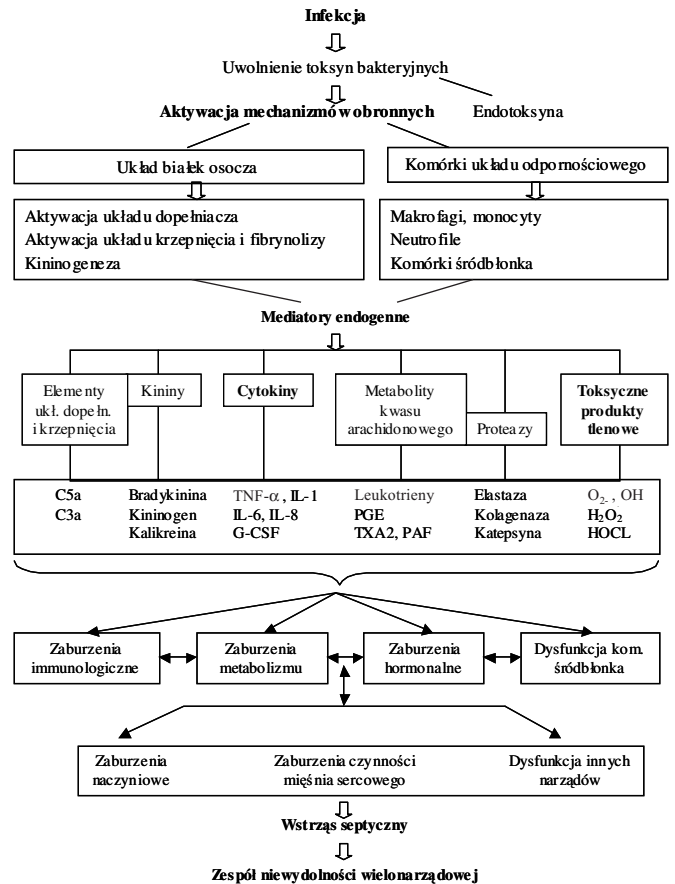


Ryc. 1. Odniesienia między SIRS, posocznicą a infekcją

te komórki endogenne mediatory zapalne (m.in. prozapalne cytokiny, reaktywne związki tlenu, eikozanoidy, tlenek azotu) mogą działać uszkodzająco na komórki gospodarza (ryc. 2). Nadmiar tych związków, uwalnianych poza komórkę przez pobudzone fagocyty, ma istotne znaczenie patologiczne w rozwoju uszkodzeń tkanek i powstawaniu zespołu niewydolności wielonarządowej (*multiple organ dysfunction syndrome* – MODS) [2]. Zespół ten może rozwinąć się jako powikłanie posocznicy, ciężkich oparzeń, rozległych urazów, wstrząsu hypowolemicznego etc.

### Badania diagnostyczne w SIRS

Jako markery diagnostyczne przydatne w ocenie stanu ogólnego i monitorowaniu chorych, u których można oczekiwać powikłań najczęściej o charakterze septycznym, szerokie zastosowanie znalazły białka ostrej fazy (BOF). Są one wykorzystywane zwłaszcza wtedy, gdy diagnostyka mikrobiologiczna jest utrudniona lub mało efektywna (długi czas oczekiwania na wynik), a choroba podstawowa, ciąża lub leczenie (immunosupresja) maskują objawy kliniczne i laboratoryjne. Synteza BOF zachodzi głównie w wątrobie, choć ekspresję ich genów stwierdzono też w innych narządach i tkankach (fagocyty krwi obwodowej, nerki, grasica, mózg, płuca). Dokonuje się ona pod wpływem cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), które oddziałują na poziomie transkrypcji tych białek. IL-6 indukuje syntezę wszystkich BOF, inne działają wybiórczo. Rola białek ostrej fazy polega na ograni-



Ryc. 2. Rozwój zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS)

czeniu procesów destrukcyjnych (np. hamowaniu aktywności enzymów proteolitycznych) oraz stymulowaniu procesów odtwórczych i naprawczych, aby przywrócić naruszoną homeostazę ustroju. Są one grupą niejednorodną pod względem funkcji biologicznych i charakteru zmian stężeń w przebiegu reakcji ostrej fazy [3].

Jednym z podstawowych badań diagnostycznych w przypadku uogólnionego zakażenia (SIRS wywołanego czynnikiem infekcyjnym) jest badanie bakteriologiczne krwi. Należy jednakże pamiętać, że ujemny wynik tego badania nie wyklucza rozpoznania posocznicy, podobnie jak i inne badania laboratoryjne (poziom CRP, badanie morfologiczne krwi), które w pierwszych godzinach trwania zakażenia również mogą być prawidłowe. Dlatego w ostatnim czasie coraz większą uwagę w rozpoznawaniu i monitorowaniu uogólnionego zakażenia przypisuje się oznaczaniu innych markerów ostrego stanu zapalnego – prokalcytoniny czy prozapalnych cytokin i ich inhibitorów (np. rozpuszczalnych receptorów dla TNF- $\alpha$ , antagonisty receptora IL-1 (IL-1ra) [4-9]. Nowym, ważnym i przydatnym testem diagnostycznym posocznicy okazuje się ocena metabolizmu tlenowego granulocytów obojętno-chłonnych przy użyciu cytometrii przepływowej bądź chemiluminescencji [10-12]. Jak wykazały badania własne, metabolizm tlenowy granulocytów obojętno-chłonnych

w przebiegu uogólnionych zakażeń noworodków był obniżony, natomiast skuteczna antybiotykoterapia skutkowałą wzrostem zdolności granulocytów do inicjowania wybuchu oddechowego [10].

Praca przedstawia aktualne poglądy dotyczące zastosowania oznaczeń białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w praktyce klinicznej w diagnostyce i monitorowaniu różnych stanów zespołu uogólnionej reakcji zapalnej.

### **Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C-reaktywnego**

Szczególną pozycję wśród BOF zajmuje białko C-reaktywne (CRP), które jest najczęściej stosowanym markerem ostrego stanu zapalnego. Posiada ono zdolność wiązania się z polipeptydem C otoczki pneumokoka. W surowicy ludzi zdrowych jego stężenie nie przekracza 5 mg/l, a w przebiegu ostrej fazy może zwiększać się nawet 1000-krotnie. Charakteryzuje się ono dużą dynamiką zmian stężeń, które osiągają maksimum w 1-3 dobie po zadziałaniu czynnika uszkadzającego. Wartości białka CRP wracają do normy po 7-10 dniach leczenia, a jego oznaczanie zajmuje do 1 godziny.

Białko C-reaktywne uważane jest za czuły, lecz mało swoisty wskaźnik diagnostyczny i prognostyczny procesów zapalnych. Jego stężenie może wzrastać zarówno w zakażeniach, rozległych urazach, nowotworach, martwicach narządowych, odrzucaniu przeszczepu, jak i w prawidłowo przebiegającej ciąży. Ma to szczególne znaczenie u noworodków, u których wzrost stężenia CRP jest opóźniony w stosunku do innych markerów ostrej fazy (prokalcytoniny,  $\alpha$ -1-antytrypsyny, prozapalnych cytokin i ich inhibitorów). Zaobserwowano ponadto, że w tej grupie wiekowej wysokie poziomy niektórych markerów zapalenia (CRP, PCT) mogą współistnieć w pierwszych dniach życia z podwyższoną temperaturą ciała bez żadnych objawów patologicznych, co jest wyrazem adaptacji dziecka do życia pozamacicznego i nie ma znaczenia dla identyfikacji infekcji [4,15,16]. W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień podważających przydatność oznaczania białka CRP dla wczesnego rozpoznania zakażenia [7,15,17]. Küster i wsp. wykazali, że zarówno CRP, jak i krążąca międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna-1 (cICAM-1) pojawiają się później w przebiegu posocznicy u noworodków z bardzo niską urodzeniową masą ciała w porównaniu z antagonistą receptora IL-1 (IL-1ra) i interleukiną 6 (IL-6). IL-1ra i IL-6 są zatem lepszymi markerami wczesnej diagnostyki uogólnionego zakażenia, gdyż pojawiają się już na 2 dni przed manifestacją kliniczną choroby [7]. Podobnie badania Laskowskiej-Klity i wsp. dowiodły, że wzrost stężenia CRP jest opóźniony w stosunku do innych markerów stanu zapalnego. W badanej przez nią grupie 88 dzieci z klinicznym podejrzeniem zapalenia zaobserwowano podwyższone wartości CRP tylko u 24%, natomiast PCT u 46%, a  $\alpha$ -1-antytrypsyny u 49% noworodków i odpowiednio u 70%, 60% i 70%

niemowląt [18]. Także z badań Szymczak i wsp. wynika, że CRP nie jest dostatecznie dobrym markerem dla wczesnego rozpoznawania zakażenia u noworodków przedwcześnie urodzonych. Podwyższone stężenie tego białka zaobserwowano tylko u 37% noworodków w pierwszym i u 46% w drugim dniu choroby, potwierdzone objawami klinicznymi i laboratoryjnymi (wzrost  $\alpha$ -1-antytrypsyny i elastazy) [17]. Badania własne potwierdzają doniesienia innych autorów, którzy postulują przydatność równoległego oznaczania różnych markerów ostrej fazy w diagnostyce i monitorowaniu posocznicy okresu perinatalnego. Nasze badania dowiodły, że śledzenie w surowicy krwi dzieci z posoczną stężeń prozapalnych cytokin i ich inhibitorów w dynamice czasowej równoległe z poziomami wskaźników ostrej fazy (CRP, PCT) pozwala na ocenę aktywności uogólnionej reakcji zapalnej organizmu i stanowić może uzupełniającą metodę diagnostyczną i prognostyczną [9]. Wykazana przez nas istotna statystycznie ujemna korelacja między stężeniem CRP a IL-13 po zakończeniu leczenia wskazuje na użyteczność oznaczania stężeń CRP i cytokin przeciwzapalnych w monitorowaniu efektów leczenia uogólnionych zakażeń u noworodków.

Określanie stężenia białka C-reaktywnego w surowicy znalazło zastosowanie jako test diagnostyczny oraz prognostyczny, który wykorzystywany jest w określaniu stanu ogólnego pacjenta jako badanie pierwszego rzutu przewyższające swoją czułością leukocytozę i OB [6]. Jego określanie przydatne jest m.in. w zakażeniach okołoporodowych noworodków i ciężarnych, ostrym zapaleniu trzustki, uogólnionych zakażeniach i zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych do monitorowania leczenia oraz aktywności procesu zapalnego [7,9,13]. Ponadto oznaczanie CRP może być wykorzystywane do monitorowania przebiegu reumatoidalnego i łuszczykowego zapalenia stawów oraz dny moczanowej, jak też w kontrolowaniu infekcji u osób zakażonych wirusem HIV (bowiem jego stężenie nie zależy od stanu immunologicznego pacjenta) [14].

Soetino i wsp. wykazali, że białko C-reaktywne odgrywa istotną rolę w różnicowaniu zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR); badacze ci stwierdzili obecność CRP w płynie mózgowo-rdzeniowym u 90% niemowląt i dzieci z klinicznie i bakteriologicznie rozpoznany ropnym zapaleniem opon mózgowych, nie wykrywając go natomiast u pacjentów z limfocytarnym ZOMR o etiologii wirusowej [13]. Umożliwia to różnicowanie bakteryjnego, ropnego ZOMR od innych stanów z czułością 91% w porównaniu do czułości 46% przy badaniu bakteriologicznym preparatów bezpośrednio barwionych metodą Grama. Normalizacja stężeń CRP w surowicy jest z kolei dobrym markerem decyzyjnym zakończenia terapii antybiotykowej. U pacjentów z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i towarzyszącymi mu powikłaniami neurologicznymi spadek stężeń CRP <1mg/dl był sygnałem powrotu do zdrowia i przerwania antybiotykoterpii [19].



CRP jest także ważnym wskaźnikiem diagnostycznym i prognostycznym w przebiegu ostrego zapalenia trzustki (OZT). Zwyżka jego stężenia jest szczególnie wyraźna (dziesięciokrotnie w stosunku do normy), gdy występują rozległe zmiany martwicze związane z ciężkim przebiegiem klinicznym i wysoką śmiertelnością. Lankisch i wsp. wykazali, że taki wzrost utrzymujący się przez 72 h wyróżnia pacjentów, u których rozwinęła się niewydolność wielonarządowa w przebiegu OZT o etiologii alkoholowej [20]. Buchler i wsp. zaś stwierdzili, że stężenie CRP powyżej 100 mg/l wskazuje na martwicę trzustki w 95% OZT o ciężkim przebiegu [21].

Oceniano także przydatność stężenia CRP w surowicy dla przesiewowej oceny zagrożenia zakażeniami u chorych z HIV. Wykazano, że zakażenie HIV nie powoduje wzrostu stężenia CRP w surowicy niezależnie od stanu immunologicznego pacjenta. Natomiast każde niewielkie zwyżki stężenia CRP u zakażonych HIV sugerują proces chorobowy i wymagają szczegółowej diagnostyki [14].

### Zastosowanie oznaczania stężenia prokalcytoniny w praktyce klinicznej

Nowym wskaźnikiem biochemicznym przydatnym w diagnozowaniu i różnicowaniu ciężkich infekcji i powikłań septycznych jest prokalcytonina (PCT). Jest to białko o masie cząsteczkowej 13 kilodaltonów, zbudowane z 116 aminokwasów. W warunkach fizjologicznych stanowi prekursor na drodze syntezy kalcytoniny w komórkach C tarczycy, w przebiegu posocznicy zaś jej poziom gwałtownie rośnie niezależnie od stężenia hormonu. Dokładny mechanizm uwalniania PCT do krwi, miejsce jej wytwarzania oraz rola w patomechanizmie reakcji zapalnej pozostają nieznane i są nadal przedmiotem intensywnych badań. Uważa się, że w indukcji PCT możliwe jest pośrednictwo prozapalnych cytokin; po podaniu endotoksyn bakteryjnych równoległe do PCT wzrastał poziom TNF- $\alpha$  oraz IL-6 [22,23]. U osób zdrowych stężenie PCT w surowicy nie przekracza wartości 0,5 ng/ml. Najważniejszą właściwością PCT jest wzrost jej stężenia pod wpływem toksyn bakteryjnych (przy zachowanej niewrażliwości na inne bodźce prozapalne) oraz ścisły związek między stężeniem PCT a ciężkością infekcji. Maksymalne stężenia PCT w surowicy krwi (powyżej 100 ng/ml lub nawet 1000 ng/ml) obserwuje się w uogólnionych zakażeniach bakteryjnych i zespole MODS w przebiegu wstrząsu septycznego. Natomiast zakażenia bakteryjne o charakterze miejscowym oraz ciężkie zakażenia wirusowe powodują jedynie niewielkie zmiany w zakresach stężeń PCT [5,24]. Prokalcytonina jest zatem wskaźnikiem laboratoryjnym o wysokiej swoistości dla posocznicy. Na jej poziom nie wpływa neutropenia, nosicielstwo wirusa HIV, lokalne zakażenia typu ropnia, zapalenia płuc, infekcja w drogach moczowych. Tylko rozległe oparzenia i zabiegi operacyjne (np. resekcja przełyku, operacja na otwartym sercu) powodują umiarkowany wzrost PCT.

U osób oparzonych stężenia PCT są skorelowane z ciężkością i rozległością urazu termicznego układu oddechowego i/lub urazu skóry, co stanowi sugestię, że synteza samej prokalcytoniny bądź czynnika stymulującego jej uwalnianie może odbywać się również w skórze [25]. Oparzenia tkanki płucnej są zatem chyba jedynym udokumentowanym odstępstwem od opisywanej wcześniej właściwości wysokiej swoistości PCT jako markera uogólnionych zakażeń bakteryjnych.

Oznaczanie stężenia PCT w surowicy krwi jest przydatne w praktyce klinicznej, szczególnie u pacjentów w ciężkim stanie z wysokim ryzykiem posocznicy bakteryjnej, grzybiczej lub pasożytniczej. Monitorowanie PCT pozwala na wczesną diagnostykę powikłań septycznych, zwłaszcza u pacjentów z ARDS, SIRS i MODS. W tych ciężkich stanach chorobowych oznaczanie stężenia PCT ma znaczenie rokownicze, a może także służyć ocenie skuteczności antybiotykoterapii. Włączenie właściwego leczenia powoduje gwałtowny spadek stężenia PCT już od drugiej doby leczenia [5,6]. Gendrel i Monneret badając chore noworodki wykazali, że PCT lepiej odzwierciedla aktywność zakażenia niż stosowane dotychczas rutynowo białko C-reaktywne [24,26]. Gendrel i wsp. postulują, że oznaczanie stężeń PCT może być alternatywą w stosunku do równoczesnego określania CRP i IL-6 we wczesnej diagnostyce posocznicy noworodków [26]. Natomiast Monneret i wsp. dowiedli, że PCT jest swoistym markerem ciężkiej posocznicy noworodków, która powinna być wykorzystywana we wczesnej diagnostyce tej choroby. Autorzy ci wykazali, że stężenia PCT szybciej narastają w czasie trwania zakażenia (w stosunku do CRP) oraz w krótszym czasie powracają do normy przy zastosowaniu skutecznej antybiotykoterapii [24]. Z kolei z badań innych autorów wynika, że PCT jest markerem o większej czułości i swoistości w porównaniu z CRP, leukocytozą czy IL-6 [4,6,16,27]. Carrol i wsp. wykazali dodatkowo, że u dzieci z posocznicą meningokokową stężenie PCT istotnie korelowało z poziomami prozapalnych cytokin (TNF- $\alpha$  i IL-8). Nie zaobserwowali natomiast korelacji cytokin prozapalnych z CRP, co wytłumaczono różną kinetyką PCT i CRP – stężenie PCT rośnie gwałtownie i szybko (zaraz po uwolnieniu do krwiobiegu cytokin), a CRP narasta powoli, kiedy stężenia TNF- $\alpha$ , IL-8 i IL-6 zaczynają już obniżać się [27].

Oznaczanie PCT okazało się być pomocne w różnicowaniu zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Gendrel i wsp. wykazali wysokie stężenia PCT w surowicy krwi wyłącznie u dzieci z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, podczas gdy u pacjentów o etiologii wirusowej wartości PCT wzrastały nieznacznie lub pozostawały w normie [5]. Dotychczas nie stwierdzono obecności PCT w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób zdrowych ani w stanach patologicznych. Natomiast Moulin i wsp. dowiedli, że stężenie PCT o wartości progowej 1  $\mu$ g/l jest bardziej czułym, swoistym i o większej wartości

prognostycznej wskaźnikiem (w porównaniu z CRP, IL-6 i leukocytozą) różnicującym bakteryjne i wirusowe zapalenia płuc u dzieci [16].

Ponadto próbowano wykorzystywać określanie stężenia PCT w monitorowaniu oparzeń. Sachse i wsp. zaobserwowali, że u pacjentów z oparzeniem niepowikłanym zakażeniem poziomy tego markera nie przekraczały 0,5 ng/ml, a w grupie z zakażeniem wynosiły średnio 10,8 ng/ml; u pacjentów, którzy zmarli, stężenia PCT były z kolei najwyższe [25]. Zatem u pacjentów oparzonych monitorowanie poziomu PCT pozwala na ustalenie ciężkości stanu klinicznego i wielkości urazu wziewnego; stężenie tego wskaźnika zależne jest od uszkodzenia mięszu płucnego i koreluje ze śmiertelnością, stanowiąc bardzo dokładny parametr rokowniczy.

Rau i wsp. oceniając przydatność PCT w chorobach trzustki wykazali, że wartości PCT były istotnie wyższe u pacjentów z zakażeniem martwicy trzustki w porównaniu z grupą z martwicą jałową. Badacz ten uznał monitorowanie stężeń PCT za nowy marker dokładnie określający rokowanie i skuteczność leczenia pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki [28].

Oznaczanie stężeń prokalcytoniny jest również istotne w diagnostyce i monitorowaniu zakażeń u pacjentów z chorobami z autoagresji. Eberhardt i wsp. oznaczali ten marker w czasie klinicznych zaostrzeń u pacjentów z tocznieniem rumieniowatym i guzkowym zapaleniem tętnic, obserwując jego wzrost jedynie w przypadku zakażeń. Stwierdzili oni natomiast (monitorując poziomy CRP, neopteryny i IL-6 w tej grupie chorych) całkowitą nieprzydatność tych wskaźników, gdyż wszyscy pacjenci prezentowali podwyższone wartości, co wynikało z choroby podstawowej [29].

U pacjentów z chorobami nowotworowymi obserwowano wzrost PCT jedynie w przypadku uogólnionego nadkażenia bakteryjnego. W badaniach prowadzonych przez Korczowskiego wykazano wysokie wartości PCT

u dzieci, u których choroba nowotworowa powikłana była posoczną lub bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych [30]. Stężenie PCT ma także znaczenie diagnostyczne u pacjentów po przeszczepach narządów. W przypadku odrzucenia przeszczepu nie obserwuje się wzrostu PCT; natomiast jej stężenie w surowicy znacznie wzrasta w przypadku występowania zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub pierwotniakowego [31].

## Podsumowanie

Oznaczanie stężenia CRP w pierwszych godzinach trwania zakażenia okazuje się nieistotne, gdyż wzrost jego poziomów jest opóźniony w stosunku do innych markerów ostrej fazy (PCT, prozapalnych cytokin i ich inhibitorów). Kwestionuje się przydatność CRP we wczesnej diagnostyce posocznicy, a postuluje się oznaczanie poziomów takich wczesnych markerów uogólnionego zakażenia, jak antagonista receptora IL-1 (IL-1ra) czy interleukiny 6 (IL-6), które mogą być wykrywane jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby. W diagnostyce i monitorowaniu posocznicy okresu perinatalnego najkorzystniejsze jest równoległe oznaczanie różnych markerów ostrej fazy, a przede wszystkim PCT. Prokalcytonina uważana jest za wskaźnik różnicujący ciężkie zakażenia bakteryjne i powikłania septyczne od innych stanów zapalnych. Zwraca się uwagę na ścisły związek między stężeniem prokalcytoniny a ciężkością infekcji – najwyższe wartości obserwowane były w posocznicach bakteryjnych i niewydolności wielonarządowej w przebiegu wstrząsu septycznego. PCT jest markerem o wysokiej swoistości dla uogólnionych zakażeń bakteryjnych. Jej monitorowanie w tych stanach jest bardzo dobrym wykładnikiem oceny skuteczności zastosowanej antybiotykoterapii. Ponadto wskazuje się na większą czułość, swoistość i wartość prognostyczną prokalcytoniny w porównaniu z CRP, leukocytozą czy IL-6 w różnicowaniu bakteryjnych i wirusowych zakażeń.

## Piśmiennictwo

- Zimmerman JJ. Sepsis/septic shock. w: Pediatric critical care. Fuhrman BP, Zimmerman JJ (red.). wyd. Mosby, St. Louis 1998: 1088-1100.
- Vlessis AA, Goldman RK, Trunkey DD. New concepts in the pathophysiology of oxygen metabolism during sepsis. Br J Surg 1995; 82: 870-876.
- Mariscalco MM. Infection and the host response. w: Pediatric critical care Fuhrman BP, Zimmerman JJ (red.). wyd. Mosby, St. Louis 1998: 979-994.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N i wsp. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. CID 1998; 26: 664-672.
- Gendrel D, Raymond J, Assicot M i wsp. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. CID 1997; 24: 1240-1242.
- Lacour AG. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. Eur J Pediatr 2001; 160: 95-100.
- Küster H, Weiss M, Willeitner AE i wsp. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. The Lancet 1998; 352: 1271-1277.
- Paris MM, Friedland IR, Ehrett S i wsp. Effect of interleukin-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor in animal models of infection. J Infect Dis; 171: 161-169.
- Sikora JP, Chlebna-Sokół D, Krzyżńska-Oberbek A. Proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8), cytokine inhibitors (IL-6sR, sTNFR2) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-13) in the pathogenesis of sepsis in newborns and infants. AI&TE 2001; 49: 399-404.

10. Sikora JP, Chlebna-Sokół D, Dąbrowska I i wsp. Proinflammatory cytokine inhibitors, TNF- $\alpha$  and oxidative burst of polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of sepsis in newborns. *AI&TE* 2001; 49: 155-161.
11. Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A i wsp. A controlled study of leucocyte activation in septic patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 743-748.
12. Drossou V, Kanakoudi F, Tzimouli V i wsp. Impact of prematurity, stress and sepsis on the neutrophil respiratory burst activity of neonates. *Biol Neonate* 1997; 72: 201-209.
13. Soetiono S, Sunartini R, Machfudz S i wsp. Cerebrospinal fluid C-reactive protein in the diagnosis of meningitis in children. *Paediatr Indones* 1989; 29: 20-25.
14. Arango CA, Midiani S, Alvarez A. Usefulness of acute phase reactants in the diagnosis of acute infections in HIV-infected children. *South Med J* 1999; 92: 209-213.
15. Marchini G. The birth progress initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infants. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1082-1087.
16. Moulin F. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84: 332-336.
17. Szymczak E, Laskowska-Klita T, Helwich E i wsp. Ocena przydatności oznaczania wybranych białek ostrej fazy we wczesnym rozpoznawaniu zakażeń bakteryjnych u noworodków urodzonych przedwcześnie. *Ped Pol* 2000; 75: 63-69.
18. Laskowska-Klita T, Czerwińska B. Badania stężenia białka C-reaktywnego, prokalcytoniny i  $\alpha$ -1-antytrypsyny jako markerów stanu zapalnego. *Med Wieku Rozw* 2002; 6: 5-11.
19. Peltola H, Luhtala K, Valmari P. C-reactive protein as a detector of organic complications during recovery from childhood purulent meningitis. *J Pediatr* 1984; 104: 869-873.
20. Lankisch PG. High, not low, amylase and lipase levels indicate severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 32: 213-216.
21. Buchler M. Correlation of imaging procedures, biochemical parameters and clinical stage in acute pancreatitis. w: Malfartheiner P. *Diagnostic procedures in pancreatic disease*, wyd. Springer-Verlag, Berlin 1986: 973-976.
22. Dalton H. Procalcitonin: a predictor of lung injury attributable to sepsis. *Crit Care Med* 1999; 25: 2304-2308.
23. Whang KT, Vath SD, Becker KL i wsp. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 2000; 4: 73-78.
24. Monneret G, Labaune JM, Issac C i wsp. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-212.
25. Sachse C, Machens HG, Felmerer G i wsp. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury. *J Burn Care Rehabil* 1999; 20: 354-359.
26. Gendrel D, Assicot M, Raymond J i wsp. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-574.
27. Carrol ED, Newland P, Riordan FAI i wsp. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002; 86: 282-285.
28. Rau B, Steinbach G, Gansauge F i wsp. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-836.
29. Eberhardt OK, Haubitz M, Brunkhorst FM i wsp. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculities) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1250-1256.
30. Korczowski B. Prokalcytonina w diagnostyce chorób dzieci. *Ann Diagn Paediatr Pathol* 1998; 26: 456-460.
31. Staehler M, Hammer C, Meiser B i wsp. Procalcitonin, a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 584-588.