

Received: 2004.09.20
Accepted: 2004.12.02
Published: 2004.12.29

Przydatność diagnostyczna prokalcytoniny w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego – przegląd piśmiennictwa

Diagnostic utility of procalcitonin in community-acquired respiratory tract infections – a literature review

Tomasz Wróblewski, Czesław Marcisz, Grażyna Kurzawska

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Wydziału Opieki i Oświaty Zdrowotnej Śląskiej Akademii Medycznej w Tychach, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1 w Tychach

Streszczenie

Prokalcytonina (PCT), białko prekursorowe kalcytoniny, okazała się dobrym wskaźnikiem „ostrej fazy” w zakażeniach bakteryjnych, zwłaszcza ciężkich i przebiegających w sposób uogólniony. W artykule omówiono przydatność diagnostyczną PCT w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, ze szczególnym uwzględnieniem pozaszpitalnych zapaleń płuc, a także znaczenie tego wskaźnika w monitorowaniu i prognozowaniu przebiegu choroby. Przegląd dotychczasowego piśmiennictwa pozwala na sformułowanie następujących stwierdzeń: 1. Istotne zwiększenie stężenia PCT w surowicy występowało jedynie w zakażeniach bakteryjnych układu oddechowego; 2. Stężenia PCT w surowicy wzrastały wraz z nasilaniem się stopnia ciężkości układowej odpowiedzi zapalnej organizmu w przebiegu choroby; bardzo duże stężenia PCT związane były z niekorzystnym rokowaniem; 3. Oznaczanie PCT było przydatne w procesie podejmowania decyzji klinicznych dotyczących leczenia zakażeń; 4. Określanie stężenia PCT w surowicy nie tylko uzupełnia inne wskaźniki „ostrej fazy”, ale również dostarcza dodatkowych informacji na temat odpowiedzi zapalnej organizmu.

Słowa kluczowe:

prokalcytonina • pozaszpitalne zapalenie płuc • zakażenie dolnych dróg oddechowych • zakażenie bakteryjne • zakażenie wirusowe

Summary

Procalcitonin (PCT), the precursor protein of calcitonin, has proved to be a good marker of “acute phase” response in bacterial infections, particularly in severe and generalized one. The diagnostic utility of PCT in community-acquired respiratory tract infections is discussed in the article, particularly with regard to community-acquired pneumonia and the utilization of PCT as a monitoring and prognostic tool in the course of disease. Our review of the available literature on the subject enables us to state the following: (1) Serum PCT levels increased significantly only in bacterial respiratory tract infections. (2) Increases in serum PCT concentrations were related to the intensity of systemic inflammatory response in the course of disease; very high PCT levels were associated with poor prognosis. (3) Measurements of PCT concentrations were useful in clinical decision making as to antimicrobial treatment. (4) Testing the serum PCT level not only supplements the range of available markers of “acute phase” response, but also provides some additional information about ongoing systemic inflammation.

Key words:

procalcitonin • community-acquired pneumonia • lower respiratory tract infection • bacterial infection • viral infection

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6725.pdf**Word count:** 8236**Tables:** –**Figures:** –**References:** 34**Adres autora:** Lek. Tomasz Wróblewski, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Śl. AM, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 1, ul. Edukacji 102, 43-100 Tychy, e-mail: Tomasz_Wroblewski@mp.pl

WPROWADZENIE

W codziennej praktyce klinicznej wciąż brakuje łatwo dostępnych i wiarygodnych wskaźników laboratoryjnych obiektywizujących stopień nasilenia odpowiedzi zapalnej organizmu, a także przydatnych w różnicowaniu stanów zapalnych pochodzenia infekcyjnego i w monitorowaniu postępu leczenia ciężkich zakażeń. Jednym z lepiej poznanych markerów biologicznych mogących sprostać tym wymogom jest prokalcytonina (PCT). W licznych badaniach publikowanych od prawie 10 lat postulowano, że PCT – białko prekursorowe kalcytoniny (CT) – może być markerem zakażenia bakteryjnego i przewyższa pod tym względem tradycyjne wskaźniki „ostrej fazy”, takie jak białko C-reaktywne (CRP) czy liczba leukocytów. Assicot i wsp. [3] pierwsi opisali polipeptyd o budowie identycznej z prohormonem kalcytoniny jako białko „ostrej fazy” występujące w osoczu chorych z posocznicą i zakażeniami bakteryjnymi. Liczne badania przeprowadzone od tamtej pory wykazały, że do indukcji wytwarzania PCT dochodzi przede wszystkim podczas uogólnionych reakcji zapalnych wywołanych przez zakażenia bakteryjne i grzybicze. Stężenia PCT w surowicy pozostają natomiast niewielkie w procesach zapalnych innego pochodzenia, takich jak zakażenia wirusowe, choroby autoimmunologiczne, reakcje odrzucania przeszczepionych narządów. W przypadkach bakteriemii lub posocznicy grzybiczej jej stężenie wydaje się związane ze stopniem ciężkości zakażenia. PCT jest natomiast właściwie niewykrywalna lub występuje jedynie w śladowych stężeniach (<0,1 ng/ml) w surowicy w warunkach fizjologicznych [21,22].

PROKALCYTONINA – WYTWARZANIE I PATOFIZJOLOGIA

Prokalcytonina jest białkiem składającym się ze 116 aminokwasów, wśród których sekwencja 32-aminokwasowa jest identyczna z CT. W warunkach prawidłowych hormonalnie aktywna CT jest wytwarzana przez komórki C tarczycy po swoistej wewnątrzkomórkowej proteolizie PCT. W ciężkich zakażeniach bakteryjnych i w posocznicy we krwi chorych wykrywa się jednak cząsteczkę PCT niezmienną i wytwarzaną poza gruczołem tarczowym. Uważa się, że za syntezę i uwalnianie PCT w odpowiedzi na zakażenie bakteryjne są odpowiedzialne m.in. makrofagi i monocyty umiejscowione w różnych narządach, ale znaczne ilości PCT są również wytwarzane w wątrobie. Za syntezę mRNA PCT w warunkach posocznicy i zapalenia odpowiada gen *CALC-I* związany z chromosomem 11. Gen ten jest również źródłem dojrzałej cząsteczki CT u ludzi zdrowych, którą wytwarzają komórki C tarczycy. Dotąd nie wykryto żadnych innych genów, które byłyby odpowiedzialne za wytwarzanie PCT indukowanej reakcją zapalną. U ludzi ujawniono mRNA cząsteczki PCT

w kilku narządach (płuca, nerki, jądra) i przede wszystkim w wątrobie. Ponad 100-krotne zwiększenie stężenia mRNA PCT obserwowano w ludzkich komórkach linii monocytarno-makrofagowej stymulowanych doświadczalnie przez endotoksynę i inne mediatory o działaniu prozapalnym. To, że leukocyty nie odgrywają wiodącej roli w wytwarzaniu PCT w warunkach uogólnionej reakcji zapalnej, potwierdzają obserwacje znacznych stężeń PCT w warunkach leukopenii u chorych w stanach immunosupresji. Co ciekawe, zaobserwowano, że stężenia PCT we krwi żyłnej opuszczającej wątrobę były znacznie większe niż mierzone w systemowej krwi tętniczej lub żyłnej po kilku godzinach od przeprowadzenia zabiegu operacyjnego wątroby. Zatem, w świetle tych informacji wydaje się, że wątroba jest zdolna do wytwarzania znaczących ilości PCT w warunkach posocznicy i uogólnionej reakcji zapalnej [10,20,21,22,25].

Wciąż niewiele wiadomo na temat patofizjologicznej roli PCT. Może ona być jednym z wielu czynników modulujących przebieg wstrząsu endotoksycznego. Po wstrzyknięciu endotoksyny bakteryjnej zdrowym ochotnikom opisywano zwiększenie stężeń PCT ponad 100-krotne w ciągu 24 godzin w porównaniu z wartością prawidłową [8]. W tym samym badaniu stężenia PCT korelowały ze stężeniami czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) oraz interleukiny 6 (IL-6) w surowicy. Jednak znaczenie PCT w patofizjologii uogólnionej reakcji zapalnej i posocznicy oraz jej wzajemne powiązania z TNF- α , IL-6 i innymi cytokinami wykrywanymi w ciężkich zakażeniach są jak dotąd niewyjaśnione. W badaniach *in vitro* wykazano, że PCT wykazuje pewien wpływ na ekspresję innych cytokin. Niektórzy badacze wskazywali, że PCT wpływa hamująco na wytwarzanie TNF- α i IL-6, zmniejszając w ten sposób nasilone wytwarzanie tlenku azotu (NO), który w przebiegu ciężkiej posocznicy prowadzi do hipotensji [14]. Zwiększone stężenia PCT wykazywały hamujący wpływ na zależne od TNF- α i interferonu gamma (IFN- γ) wytwarzanie cDNA dla indukowalnej syntazy NO (inducible nitric oxide synthase – iNOS) w hodowlach komórek mięśniówki gładkiej. Znaczenie tego mechanizmu *in vivo* jest jednak niepewne. Być może PCT wpływa modulująco na reakcje immunologiczne oraz na stan mikrokrążenia i czynność skurczową naczyń krwionośnych. Zagadnienia te wymagają jednak jeszcze wielu szczegółowych i dobrze zaprojektowanych badań eksperymentalnych.

U zdrowych osób stężenie PCT w surowicy oznaczane za pomocą rutynowych metod nie przekracza wartości 0,5 ng/ml; podobne stężenia PCT obserwuje się u chorych na przewlekłe procesy zapalne, z chorobami autoimmunologicznymi, zakażeniami wirusowymi oraz miejscowymi zakażeniami bakteryjnymi o łagodnym przebiegu.

Stężenia większe niż 0,5 ng/ml wskazują z dużym prawdopodobieństwem na zakażenie bakteryjne o cięższym przebiegu. U chorych z zespołem uogólnionej reakcji zapalnej (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), z urazami wielonarządowymi oraz u chorych oparzonych stężenia PCT oscylują zwykle w zakresie 0,5–2,0 ng/ml [21,22]. Znacząco większe stężenia PCT stwierdzano natomiast w stanach przebiegających z niewydolnością wielonarządową, związaną z ciężką posocznicą (średnio 37,1 ng/ml) i wstrząsem septycznym (średnio 44,8 ng/ml), niż w przypadkach posocznicy bez cech niewydolności wielonarządowej (średnio 2,4 ng/ml) [34]. U chorych z ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi, posocznicą oraz zespołem niewydolności wielonarządowej (multiple organ dysfunction syndrome – MODS) stężenia PCT przekraczają zatem wartość 2 ng/ml, osiągając często wartości powyżej 10 ng/ml, a nawet 100 ng/ml [21,22]. Analizując stopień niewydolności wielonarządowej za pomocą skal klinicznych SOFA (sepsis-related organ failure assessment) i APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation II) wykazano ich korelację ze stężeniami PCT [23]. Na podstawie przytoczonych badań można wnioskować, że stężenia PCT w surowicy odzwierciedlają stopień ciężkości układowej reakcji zapalnej. Dostępne testy pozwalają oznaczyć stężenie PCT w surowicy w czasie nieprzekraczającym dwóch godzin od pobrania krwi, a zwiększenie stężenia PCT w osoczu następuje już w ciągu 2–6 godzin od rozpoczęcia procesu zapalnego. Czas półtrwania w osoczu dla PCT wynosi 20–24 godzin, a czas jej eliminacji nie ulega istotnej zmianie w stanach upośledzenia czynności wydalniczej nerek [10,20,21,22,25].

PROKALCYTONINA A POZASZPITALNE ZAKAŻENIA UKŁADU ODDECHOWEGO

Stosunkowo nieliczne badania stężeń PCT w surowicy dotyczyły szczególnie chorych z pozaszpitalnymi zakażeniami układu oddechowego. W dostępnym piśmiennictwie udokumentowano dość dobrze przydatność PCT w rozpoznawaniu ciężkich zakażeń bakteryjnych, posocznicy i wstrząsu septycznego. Jednak chorzy z zapaleniem płuc w ogóle, a z pozaszpitalnymi zakażeniami układu oddechowego w szczególności, stanowili w tych pracach jedynie marginalną część badanych chorych z różnymi chorobami infekcyjnymi, zazwyczaj spełniającymi kryteria diagnostyczne SIRS, posocznicy i/lub wstrząsu septycznego według definicji ACCP/SCCM [1]. W badaniach tych zwykle nie różnicowano chorych pod względem typów zapaleń płuc czy zakażeń układu oddechowego. Biorąc jednak pod uwagę współczesny podział zapaleń płuc stosowany w praktyce klinicznej należy zdecydowanie odróżnić chorych z pozaszpitalnym zapaleniem płuc (p.z.p.) od chorych z zapaleniem płuc nabytym w szpitalu, bowiem chorzy ci różnią się pod względem potencjalnych czynników ryzyka i możliwych czynników etiologicznych choroby, a także przebiegu klinicznego zakażenia. Osobną grupę stanowią chorzy z zapaleniem płuc w stanach immunosupresji. Odrębnym zagadnieniem są także ostre pozaszpitalne zakażenia dolnych dróg oddechowych u dzieci (np. ostre zapalenie oskrzelików).

Gramm i wsp. [12] opisywali jedynie niewielkie zwiększenie stężeń PCT w surowicy w przypadkach niepowikłanego p.z.p. W grupie 149 chorych z niepowikłanym p.z.p. media-

na stężeń PCT wynosiła 0,2 ng/ml (zakres: 0,1–6,7 ng/ml). Dla porównania, zdecydowanie większe wartości stężeń PCT w surowicy autorzy obserwowali w przypadkach zapalenia otrzewnej (bez powikłań septycznych), gdzie mediana stężeń PCT wynosiła 3,0 ng/ml (zakres: 1,1–35,3 ng/ml). U chorych z powikłaniami septycznymi, które wystąpiły w przebiegu p.z.p., obserwowano zdecydowanie większe stężenia PCT (średnie stężenie PCT przekraczało wówczas znacznie 10,0 ng/ml) niż w grupie z niepowikłanym p.z.p. Nylen i wsp. [27] opisali istotne zwiększenie stężenia całkowitej immunoreaktywnej CT (iCT) i jej postaci prekursorowej, czyli PCT, u chorych z izolowanym p.z.p. w porównaniu z odpowiednio dobranymi osobami bez choroby płuc. W grupie chorych z dodatnimi wynikami badań bakteriologicznych średnie wyjściowe stężenie całkowitej iCT okazało się większe niż obserwowane w grupie z ujemnymi wynikami badań bakteriologicznych. Przeprowadzone przez autorów badania chromatograficzne pobieranych próbek surowicy ujawniły, że za zwiększenie stężenia całkowitej iCT była odpowiedzialna PCT. Podczas leczenia szpitalnego stężenia iCT oraz PCT w surowicy zmniejszały się stopniowo wraz z ustępowaniem zapalenia płuc. Stężenie iCT było znamienne większe u osób z utrzymującymi się zmianami radiologicznymi niż u tych, u których stwierdzono całkowite ustąpienie zmian radiologicznych. Podobne wyniki uzyskali de Werra i wsp. [32] w grupie dorosłych chorych z ciężkim zapaleniem płuc. U chorych w wieku 32–92 lat z ciężkim p.z.p. bez towarzyszącego wstrząsu autorzy stwierdzili w dniu przyjęcia do szpitala średnie stężenie PCT w surowicy równe 2,4 ng/ml. Dla porównania, średnia wartość stężenia PCT mierzonego u chorych ze wstrząsem septycznym w wieku 32–84 lat wynosiła średnio nawet 96 ng/ml. Za wartość różnicującą chorych ze wstrząsem septycznym i z zakażeniem bakteryjnym bez cech wstrząsu przyjęto stężenie PCT równe 1,5 ng/ml. Uzyskane wyniki należy jednak interpretować ostrożnie, gdyż badanie miało zasadnicze ograniczenia metodyczne pod względem kryteriów kwalifikacji chorych do kategorii ciężkiego p.z.p. Autorzy uznali za ciężkie te przypadki, w których oprócz zmian radiologicznych występowały dodatkowo przynajmniej dwa spośród następujących objawów: gorączka, leukocytoza we krwi obwodowej, kaszel lub odkrztuszanie wydzieliny z dróg oddechowych. Z punktu widzenia obecnie przyjętych wytycznych rozpoznawania i postępowania oraz reguł stratyfikacji ryzyka w p.z.p. [9,26,28] analizowane w cytowanym badaniu przypadki nie spełniały kryteriów ciężkiego p.z.p. Jednocześnie, w grupie chorych ze wstrząsem septycznym znalazło się aż 60% chorych z różnymi typami zapalenia płuc (w tym wewnątrzszpitalne). Sami autorzy przyznają ponadto, że badaniem objęto zbyt małą liczebnie grupę chorych, aby prospektywnie określić progowe wartości stężeń badanych wskaźników zapalenia (w tym PCT), pozwalające na formułowanie wniosków co do rokowania. Martinot i wsp. [19] badali stężenie PCT w surowicy przy przyjęciu do szpitala u chorych z p.z.p. oraz u chorych stanowiących grupę kontrolną z zakażeniami wirusowymi lub stanami zapalnymi nieinfekcyjnego pochodzenia. Wartość mediany stężeń PCT okazała się znamienne mniejsza w grupie kontrolnej (0,21 ng/ml) niż w grupie z p.z.p. (0,88 ng/ml). Podobne różnice dotyczyły stężenia CRP w surowicy (51,4 mg/l w grupie kontrolnej i 198 mg/l w grupie z p.z.p.). PCT okazała się bardzo swoistym, ale mało czułym wskaźnikiem diagnostycznym dla p.z.p.

Przydatności PCT w rozpoznawaniu p.z.p. i zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli (acute exacerbation of chronic bronchitis – AECB) nie potwierdzili natomiast Polzin i wsp. [29], porównując stężenia PCT u chorych z p.z.p. i z zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli ze stężeniami PCT u chorych z nieinfekcyjnymi chorobami płuc. Stężenia PCT i innych wskaźników „ostrej fazy” badano w pierwszej dobie od pojawienia się objawów klinicznych i laboratoryjnych zakażenia układu oddechowego, a przed rozpoczęciem leczenia. Mediana stężenia PCT nie przekroczyła wartości progowej 0,5 ng/ml w żadnej z badanych grup (0,22 ng/ml w grupie p.z.p., 0,19 ng/ml w grupie AECB), chociaż w grupie chorych z nieinfekcyjnymi chorobami płuc stężenie tego wskaźnika było istotnie mniejsze (0,11 ng/ml). Opierając się na wynikach własnych autorzy stwierdzili, że PCT nie jest przydatna w rozpoznawaniu ostrych zakażeń układu oddechowego. Jedyną praktyczną wskazówką był wynik analizy krzywej ROC, która wykazała, że u chorego ze stężeniem PCT <0,245 ng/ml zapalenie płuc można było wykluczyć z prawdopodobieństwem równym 91%. (Krzywa ROC [receiver operating characteristic curve] jest to krzywa opisująca zależność między odsetkami wyników prawdziwie i fałszywie dodatnich, czyli pomiędzy czułością i dopełnieniem swoistości do 1 [zakładając różne wartości progowe testu]. Pole powierzchni pod tą krzywą [przedział wartości od 0 do 1] odzwierciedla zdolność testu do prawidłowego rozgraniczenia wyników prawidłowych i nieprawidłowych, i może służyć do porównania zdolności rozdzielczej testów [15].) Przy bliższej analizie metodyki badania nasuwa się jednak wątpliwość: sposób doboru pacjentów do badania miał prawdopodobnie duży wpływ na uzyskane wyniki. Wprawdzie p.z.p. oraz zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli rozpoznano zgodnie z uznanymi kryteriami diagnostycznymi [2,26], a stopień ciężkości choroby oceniono za pomocą skali APACHE II, to jednak z badania wykluczono pacjentów spełniających kryteria rozpoznania posocznicy, zapalenia opłucnej, zespołu ARDS (acute respiratory distress syndrome) i ropniaka opłucnej, a zatem badaniem tym w ogóle nie objęto chorych z uznanymi powikłaniami ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych, w których niewątpliwie należałoby się spodziewać zdecydowanie większej ekspresji badanych parametrów „ostrej fazy”, w tym PCT. Uzasadnione zatem wydaje się stwierdzenie, że wyniki tej pracy znajdują odniesienie jedynie do populacji pacjentów z niepowikłanymi ostrymi zakażeniami dolnych dróg oddechowych.

Jak stwierdza w swej obszernej monografii Meisner [21], stężenie PCT w surowicy może ulegać zwiększeniu w ostrym bakteryjnym zapaleniu płuc pod warunkiem, że dochodzi do aktywacji uogólnionej reakcji zapalnej. Ponieważ typowe, niepowikłane p.z.p. jest zazwyczaj zakażeniem o charakterze narządowym, to obserwowane wartości stężeń PCT w surowicy są raczej niewielkie nawet przy silnie wyrażonych objawach klinicznych lub radiologicznych. Należy się spodziewać jedynie niewielkiego zwiększenia stężeń PCT w surowicy w przypadkach p.z.p. bez dodatkowych czynników ryzyka. W przypadku chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii zwiększenie stężeń PCT w surowicy jest często spowodowane przede wszystkim przez inne znaczące czynniki, które mogą indukować zwiększoną syntezę PCT. A zatem, oznaczanie PCT nie może być rutynowo stosowane w rozpoznawaniu

zapalenia płuc u chorych już hospitalizowanych z innego powodu. Zakażenia o charakterze narządowym i miejscowym nie indukują syntezy PCT w wystarczającym stopniu, a zapalenie płuc można dość precyzyjnie rozpoznać innymi metodami. Stężenia PCT będą bardzo duże jedynie w przypadkach powikłań o charakterze infekcyjnym, które indukują układową odpowiedź zapalną (posocznica, wstrząs septyczny).

W przytoczonych wyżej badaniach z lat 90. ubiegłego wieku w ogóle nie rozpatrywano kwestii etiologii pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego i związanych z tym możliwych różnic w ekspresji PCT. Tymczasem wiadomo, że zakażenia wirusowe nie indukują syntezy PCT w tak znacznym stopniu, jak infekcje bakteryjne. Nawet w ciężkich zakażeniach wirusowych obserwuje się jedynie niewielkie zwiększenie stężenia PCT w surowicy lub jego brak, w przeciwieństwie do nierzadko piorunującej stymulacji syntezy PCT, jaką obserwuje się w ostrych zakażeniach bakteryjnych lub w posocznicy. Obserwacja ta może okazać się pomocna w różnicowaniu zakażeń wirusowych i bakteryjnych.

Oceniając stężenia PCT w surowicy w ostrych pozaszpitalnych zakażeniach dolnych dróg oddechowych pod kątem przydatności diagnostycznej tego testu należy jeszcze odwołać się do pracy Chua i Lee [7], w której opisano retrospektywnie serię 8 ciężkich zapaleń płuc o różnej etiologii, w tym dwa przypadki SARS (severe acute respiratory syndrome), i porównano zmiany stężeń PCT u tych chorych. SARS jest chorobą wirusową spowodowaną przez koronawirus, która klinicznie się objawia szybko postępującym zapaleniem płuc prowadzącym do ARDS, obarczonym dużą śmiertelnością i która występuje epidemicznie we wszystkich grupach wiekowych. Jak należałoby oczekiwać w przypadku wirusowego zapalenia płuc, chorzy z rozpoznaniem SARS charakteryzowali się niewielkimi stężeniami PCT (<1,0 ng/ml) w odróżnieniu od chorych z bakteryjnym lub grzybiczym zapaleniem płuc (wyjątek stanowiło zakażenie mikoplazmatyczne). Autorzy sugerowali, że w sytuacji rozpoznania zapalenia płuc z towarzyszącym małym stężeniem PCT należy rozważyć badanie w kierunku SARS, zwłaszcza jeśli dane z wywiadu wskazują na odbytą ostatnio podróż do regionu zagrożenia lub wręcz możliwość kontaktu. Co więcej, autorzy badania (wszystkie opisane przypadki pochodzą z Singapuru) proponowali również, że w okresie epidemii SARS należałoby rozważyć izolację podejrzanych przypadków p.z.p. z małym stężeniem PCT. W tym kontekście celowe wydaje się włączenie oznaczania stężenia PCT do algorytmu postępowania w przypadku chorych zgłaszających się z objawami p.z.p.

RÓZNICOWANIE ETIOLOGII OSTRYCH POZASZPITALNYCH ZAKAŻEŃ DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH ZA POMOCĄ PCT

Pozaszpitalne zapalenie płuc i inne ostre zakażenia dolnych dróg oddechowych są dość powszechnie występującymi chorobami, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, a szczególnie u osób w podeszłym wieku. Wiadomo, że p.z.p. u osób dorosłych jest przede wszystkim chorobą bakteryjną, a częstość przypadków o etiologii wirusowej nie przekracza kilkunastu procent. Odsetek zakażeń wirusowych jest prawdopodobnie większy w przypadku dzieci.

U 40–60% chorych na p.z.p. nie udaje się zidentyfikować czynnika przyczynowego, pomimo stosowania kilku metod mikrobiologicznych jednocześnie. Posiewy krwi często dają negatywne wyniki, nawet w ciężkich zakażeniach, a badania serologiczne są w naszych warunkach trudniej dostępne. Na podstawie cech klinicznych lub obrazu radiologicznego typowe bakteryjne zapalenie płuc jest w praktyce klinicznej często trudne do odróżnienia od zakażeń tzw. atypowych, w tym wirusowych. Ani cechy obrazu radiologicznego ani tradycyjne parametry „ostrej fazy”, takie jak stężenie CRP czy liczba leukocytów, nie przyniosą jednoznacznej odpowiedzi. Tymczasem wartość PCT w różnicowaniu zakażeń bakteryjnych i wirusowych sprawdzono już w przypadkach zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia stawów czy ostrego zapalenia trzustki. Wykorzystując oznaczenie PCT można także zróżnicować infekcyjną (septyczną) i nieinfekcyjną (toksyczną) postać zespołu ARDS [21,22]. Jednak liczba badań dotyczących przydatności PCT w różnicowaniu typowych bakteryjnych i tzw. atypowych, w tym wirusowych zapaleń płuc oraz innych ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych, z jednoczesnym wykonywaniem szerokiego zakresu badań w celu ustalenia ich etiologii, jest ograniczona.

Dotychczas przeprowadzono kilka badań, których celem była ocena potencjalnej przydatności oznaczania stężenia PCT w różnicowaniu bakteryjnych i tzw. atypowych zapaleń płuc oraz innych ostrych zakażeń układu oddechowego. Przesłanką do przeprowadzenia tych badań była próba znalezienia odpowiedzi na pytanie: czy oznaczanie PCT może pomóc w ustaleniu etiologii p.z.p. i/lub innych ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych, a tym samym ułatwić decyzję o rozpoczęciu leczenia antybiotykiem. Jednym z pierwszych badań, w których podjęto problem różnicowania przyczyn zakażeń układu oddechowego za pomocą oznaczeń stężenia PCT była praca Gendrela i wsp. [11]. Autorzy stwierdzili, że oznaczenia PCT charakteryzowały się większą czułością i swoistością niż CRP w różnicowaniu zakażeń bakteryjnych i wirusowych. W przypadku zlokalizowanych zakażeń bakteryjnych i zakażeń wirusowych przedziały stwierdzanych wartości stężeń PCT częściowo się pokrywały.

Hedlund i Hansson [13] oceniali w prospektywnym badaniu wartość diagnostyczną stężeń PCT i CRP, oznaczanych przy przyjęciu do szpitala, jako wskaźników dotyczących etiologii i rokowania w p.z.p. Badaniem objęto grupę 96 dorosłych chorych leczonych w szpitalu z powodu p.z.p. Przy przyjęciu do szpitala u wszystkich chorych stwierdzono zwiększone stężenia CRP (>10 mg/l), ale jedynie u 60 chorych (54%) obserwowano zwiększone stężenia PCT (>0,1 ng/ml). Stopień ciężkości choroby oceniany w skali APACHE II (średnia punktacja =9,3; zakres wartości: 3–16) okazał się silnie powiązany ze stężeniami PCT stwierdzanymi przy przyjęciu, ale nie ze stężeniami CRP. Ośmiu spośród 9 chorych z zapaleniem płuc spowodowanym przez tzw. drobnoustroje atypowe (wirusy, chlamydie, mikoplazmy) miało stężenia PCT mniejsze niż 0,5 ng/ml (wartość mediany =0,05 ng/ml [zakres: 0,05 do 7,49], a wartość średniej =2,15 ng/ml) w porównaniu z 6 spośród 27 chorych z zapaleniem płuc wywołanym przez klasyczne patogeny bakteryjne, głównie *Streptococcus pneumoniae* (wartość mediany w tej grupie była równa 1,41 ng/ml [zakres wartości: 0,05 do 64,99 ng/ml], a wartość średniej wy-

nosiła 5,75 ng/ml). Chorzy z małym stężeniem PCT przy przyjęciu częściej chorowali na zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje atypowe. Nie stwierdzono natomiast takiego związku porównując stężenia CRP pomiędzy tymi dwiema grupami zróżnicowanymi czynnikami etiologicznymi. U wszystkich chorych z potwierdzoną bakterią wykazano stężenia PCT przy przyjęciu przekraczające 0,5 ng/ml. Zarówno stężenia PCT, jak i CRP, oznaczone przy przyjęciu korelowały dodatnio z długością okresu hospitalizacji. Nie stwierdzono natomiast korelacji z ryzykiem zgonu podczas pobytu w szpitalu i w okresie następnym 6 miesięcy, ale być może brak takiego związku wynikał z małej liczby przypadków zakończonych zgonem. Przedstawione przez autorów wyniki pozwalają przypuszczać, że w przypadku chorych przyjmowanych do szpitala z powodu p.z.p. pomiary stężeń PCT w surowicy pozwalają wnioskować nie tylko o stopniu ciężkości choroby, ale mogą także pomóc w różnicowaniu klasycznej etiologii bakteryjnej i atypowych czynników przyczynowych choroby, pozwalając wybrać na wstępie odpowiedni rodzaj leczenia. Przekładając te wyniki na praktykę kliniczną można przyjąć, że jeżeli stężenie PCT u chorego z p.z.p. jest większe niż 0,5 ng/ml, to prawdopodobne jest zakażenie patogenem bakteryjnym i należy liczyć się z wystąpieniem bakteriemii. Jeżeli natomiast stężenie PCT nie przekracza 0,5 ng/ml, to choroba najprawdopodobniej nie ma tak inwazyjnego charakteru.

Do podobnych wniosków doszli Moulin i wsp. [24] w prospektywnym badaniu, którego celem była ocena czułości, swoistości i wartości predykcyjnej oznaczania stężenia PCT w różnicowaniu bakteryjnych i wirusowych przyczyn p.z.p. u dzieci. Badano grupę 72 dzieci w wieku od 2 miesięcy do 13 lat, u których na podstawie danych klinicznych i radiologicznych rozpoznano p.z.p. wymagające leczenia w szpitalu i zidentyfikowano czynnik etiologiczny (u 16 innych chorych nie udało się określić czynnika etiologicznego). Na podstawie wyników badań bakteriologicznych oraz wirusologicznych chorych podzielono na dwie grupy: dzieci z bakteryjnym zapaleniem płuc (n=43, w tym zakażenia pneumokokowe, pałeczką *Haemophilus*, a także choroby na mikoplazmatyczne zapalenie płuc oraz przypadki nadkażenia bakteryjnego w przebiegu wirusowego zapalenia płuc) i dzieci z wirusowym zapaleniem płuc (n=29). Stężenia PCT porównywano ze stężeniami CRP w surowicy oraz z liczbą leukocytów we krwi obwodowej. Stężenia PCT, CRP i leukocytoza różniły się znacząco pomiędzy grupą z zakażeniem bakteryjnym a grupą z zakażeniami wirusowymi. W grupie zakażeń bakteryjnych średnie stężenia PCT wynosiły 20,5 ng/ml u chorych z potwierdzoną bakterią pneumokokową (n=10), 10,0 ng/ml u chorych z klasyczną etiologią bakteryjną (*S. pneumoniae* lub *H. influenzae*) i ujemnymi posiewami krwi (n=15) oraz 1,53 ng/ml w grupie o mikoplazmatycznej etiologii zakażenia (n=10). W przypadkach nadkażenia bakteryjnego w przebiegu infekcji wirusowej (n=8) średnie stężenie PCT wynosiło 2,68 ng/ml, a w grupie zapaleń płuc o czystej etiologii wirusowej (n=29) było równe 0,63 ng/ml. Stężenia PCT były wyższe niż 2 ng/ml u wszystkich chorych z bakteryjnym zapaleniem płuc i dodatnim wynikiem posiewów krwi (średnie stężenie PCT w tej grupie: 20,5 ng/ml; przedział wartości: 2,3–90,6 ng/ml); u większości tych chorych stężenie CRP w surowicy przekroczyło poziom 60 mg/l. Dla takiego punktu odcięcia (wynoszącego

dla stężenia PCT >2 ng/ml czułość i swoistość w rozpoznaniu ciężkiego zakażenia bakteryjnego były odpowiednio 63 i 96%, natomiast wartości predykcji wyniku dodatniego i ujemnego oszacowano odpowiednio na 96 i 60%. Stężenie PCT było natomiast większe niż 1 ng/ml u 86% chorych z zakażeniem bakteryjnym obejmującym przypadki zapalenia płuc z dodatnimi i z ujemnymi wynikami posiewów krwi, zakażenia mikoplazmatyczne i nadkażenia bakteryjne w przebiegu wirusowego zakażenia płuc i jedynie u 14% dzieci chorych na wirusowe zapalenie płuc. Stężenie PCT w surowicy >1 ng/ml charakteryzowało się czułością równą 86%, swoistością – 88%, wartością predykcji wyniku dodatniego – 90% i wartością predykcji wyniku ujemnego – 80%; stężenie CRP >20 mg/l charakteryzowało się podobną czułością (88%), ale mniejszą swoistością (40%) niż PCT w różnicowaniu pomiędzy bakteryjnym a wirusowym zapaleniem płuc. Stężenie PCT w surowicy było ponadto znamienne większe w przypadkach bakteryjnego zapalenia płuc z dodatnim wynikiem posiewu krwi (średnie stężenie 20,5 ng/ml) niż w przypadkach z zakażeniem bakteryjnym i ujemnymi wynikami posiewów krwi (7,5 ng/ml), a stężenia CRP nie wykazywały znamiennej różnicy. Stężenie PCT przekraczające poziom 1 ng/ml jako punkt odcięcia okazało się bardziej wiarygodnym parametrem w diagnostyce różnicowej pozaszpitalnego bakteryjnego i wirusowego zapalenia płuc (większa czułość i swoistość oraz większe wartości predykcji wyniku dodatniego i ujemnego) niż stężenie CRP lub liczba leukocytów u dzieci przyjmowanych do szpitala z tego powodu, chociaż zakresy wartości stężeń PCT nakładały się częściowo. Kolejne badanie, które przyniosło obiecujące wyniki w zakresie praktycznego zastosowania oznaczania PCT, przeprowadzili Prat i wsp. [30]. Badaniem tym objęto grupę 85 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat, u których klinicznie, radiologicznie oraz mikrobiologicznie potwierdzono zakażenie dolnych dróg oddechowych. Chore dzieci, u których nie ustalono czynnika etiologicznego i u których stwierdzono etiologię mieszaną zakażenia, zostały z badania wykluczone. Analizowana grupa objęła 31 dzieci z pneumokokowym zapaleniem płuc, 20 dzieci z atypowym zapaleniem płuc (18 przypadków o etiologii mikoplazmatycznej i 2 przypadki o etiologii chlamydiowej) oraz 34 dzieci z wirusowym zapaleniem płuc lub zapaleniem oskrzelików (19 przypadków zakażenia wirusem RSV, 13 zakażeń wirusem grypy i 2 zakażenia adenowirusowe); grupę kontrolną stanowiło 38 zdrowych dzieci dobranych pod względem wieku. Mediana stężenia PCT w grupie kontrolnej wyniosła 0,25 ng/ml. W grupach wyodrębnionych pod względem typu zakażenia układu oddechowego wartości mediany PCT przy przyjęciu do szpitala wynosiły odpowiednio 9,42 ng/ml w grupie pneumokokowych zapaleń płuc, 0,91 ng/ml w atypowych i 0,85 ng/ml w wirusowych zapaleniach płuc lub oskrzelików. Wielkości stężeń PCT oraz stężeń CRP oznaczone przy przyjęciu korelowały znamienne z bakteryjną etiologią zakażenia. Przyjmując punkt odcięcia 2 ng/ml dla stężenia PCT i 65 mg/l dla stężenia CRP czułość i swoistość różnicowania bakteryjnych (pneumokokowych + atypowych) i wirusowych zakażeń dolnych dróg oddechowych wynosiła odpowiednio 69 i 79% dla PCT oraz 79 i 67% dla CRP. Przy tych samych punktach odcięcia czułość i swoistość różnicowania pneumokokowych zapaleń płuc i pozostałych zakażeń dolnych dróg oddechowych (atypowe + wirusowe) wynosiła odpowiednio 90 i 74% dla PCT, natomiast 90

i 60% dla CRP. Wykluczenie z badania dzieci z zakażeniami o mieszanej etiologii pozwoliło na dokładniejsze porównanie między poszczególnymi grupami niż we wcześniejszych pracach na ten temat, jednak należy pamiętać o tym, że w codziennej praktyce znaczny odsetek dzieci zgłaszających się z objawami zakażenia dolnych dróg oddechowych może mieć zakażenie o mieszanej etiologii. Zarówno PCT, jak i CRP, charakteryzowały się wystarczająco dobrą czułością w różnicowaniu zakażeń pneumokokowych od innych czynników etiologicznych, przy czym większą swoistość wykazuje PCT. A zatem, oznaczenie PCT i CRP – w świetle omówionych wyników – może być użytecznym narzędziem przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii w przypadku ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych.

Jednak przytoczonych wyżej obiecujących doniesień na temat roli PCT w rozpoznawaniu, a zwłaszcza w różnicowaniu p.z.p., nie potwierdzili jednoznacznie w swoich pracach inni badacze. Toikka i wsp. [31] badali stężenia PCT w surowicy u 126 dzieci leczonych w szpitalu z powodu p.z.p. potwierdzonego radiologicznie, aby ocenić czy parametr ten może posłużyć do różnicowania bakteryjnych i wirusowych zapaleń płuc. Oznaczenia wykonywano przy przyjęciu lub w pierwszym dniu hospitalizacji, a etiologię zapalenia płuc badano za pomocą zestawu badań pozwalającego na wykrywanie 6 patogenów bakteryjnych i 11 wirusów. Etiologię bakteryjną potwierdzono w 54% przypadków (26% stanowiły zakażenia bakteryjne, a 28% zakażenia o mieszanej etiologii bakteryjno-wirusowej), a etiologię czysto wirusową stwierdzono u 32% chorych; czynnika etiologicznego nie udało się jednoznacznie ustalić w 14% przypadków. Dzieci z bakteryjnym zapaleniem płuc miały wprawdzie znamienne większe stężenia PCT niż dzieci z zapaleniem płuc o etiologii czysto wirusowej (wartość mediany: 2,09 ng/ml *vs* 0,56 ng/ml), ale zakresy wartości stężeń badanych parametrów w obu grupach nakładały się w znacznym stopniu. Co więcej, analizując krzywą ROC dla stężeń PCT nie stwierdzono takich wartości stężeń tego parametru, które jednocześnie charakteryzowałyby się dobrą czułością ($>80\%$) oraz swoistością w rozpoznaniu bakteryjnego zapalenia płuc. Przy wartości stężenia PCT $\geq 2,0$ ng/ml swoistość wynosiła wprawdzie $\geq 80\%$ dla bakteryjnego zapalenia płuc, ale czułość przy tym punkcie odcięcia była równa jedynie 50%. Jednakże zauważono, że stężenia PCT były większe u chorych z pneumokokowym zapaleniem płuc niż u chorych z innymi zapaleniami płuc (mediana stężenia: 2,68 ng/ml *vs* 0,55 ng/ml). Znamienne różnice w stężeniach PCT stwierdzono również porównując grupę chorych z nasilonymi zmianami na radiogramie klatki piersiowej (mediana stężenia = 3,11 ng/ml) z grupą chorych ze zmianami niewielkimi lub tylko umiarkowanie nasilonymi (mediana = 0,45 ng/ml). Podsumowując uzyskane wyniki autorzy doszli jednak do wniosku, że pomiary stężeń badanych wskaźników w surowicy mają jedynie ograniczoną wartość w różnicowaniu bakteryjnych i wirusowych zapaleń płuc u dzieci, przede wszystkim ze względu na duży rozrzut stwierdzanych wartości stężeń, chociaż – jak podkreślono – u części chorych z bardzo dużym stężeniem PCT w surowicy bakteryjne zapalenie płuc jest prawdopodobne.

W innym badaniu, które opublikowali Korppi i Remes [17], określano stężenie PCT w surowicy w grupie 132

dzieci (średnia wieku 3 lata) leczonych w szpitalu z powodu p.z.p. w celu oceny czy stężenie PCT może służyć do różnicowania pneumokokowych i wirusowych zapaleń płuc. Rozpoznanie zapalenia płuc było w każdym przypadku potwierdzone radiologicznie, w tym zmiany radiologiczne o charakterze śródpecherzykowym stwierdzono w 46 przypadkach, a zmiany o charakterze śródmiąższowym rozpoznano w 86 przypadkach. Stężenie PCT w grupie chorych ze zmianami RTG o typie śródpecherzykowym nie różniło się w porównaniu z grupą ze zmianami RTG o typie śródmiąższowym. Etiologię rozpoznawanych zapaleń płuc określano za pomocą zestawu testów serologicznych, który obejmował pneumokoki oraz pięć innych patogenów bakteryjnych i siedem wirusów występujących powszechnie w zakażeniach dróg oddechowych. Zakażenia pneumokokowe rozpoznano w 25 przypadkach, mieszaną etiologię wirusowo-pneumokokową zakażeń stwierdzono w 13, natomiast zakażenie wirusowe w 17 przypadkach; u 64 chorych dzieci czynnika przyczynowego nie udało się ustalić, a w 13 przypadkach przyczyną były inne bakterie. Wartości mediany stężeń PCT w surowicy w grupach o potwierdzonej etiologii pneumokokowej, mieszanej pneumokokowo-wirusowej i wyłącznie wirusowej wynosiły odpowiednio 0,81 ng/ml, 0,50 ng/ml i 0,48 ng/ml. Wprawdzie stężenie PCT było >1,0 ng/ml w 40% przypadków z pneumokokowym zapaleniem płuc w porównaniu z 12–15% przypadków zakażeń wirusowych lub mieszanych, to jednak rozrzut mierzonych wartości we wszystkich badanych grupach był duży – od nieoznaczalnych do 6,4 ng/ml. Zbadano również wartości stężeń PCT równe 0,5 ng/ml, 1,0 ng/ml i 2,0 ng/ml jako potencjalne punkty odcięcia różnicowania pomiędzy pneumokokowym i wirusowym zapaleniem płuc. Największą czułość równą 55% stwierdzono dla punktu odcięcia 0,5 ng/ml, podczas gdy największą swoistość równą 88% osiągnęto dla punktu odcięcia 1,0 ng/ml. Wskaźniki prawdopodobieństwa (likelihood ratio – LR) nie osiągały jednak optymalnych wartości ani w przypadkach wyników dodatnich ani ujemnych (za optymalne autorzy uznaliby wartości >10 dla LR+ oraz <0,1 dla LR-). Stwierdzono natomiast istotną korelację pomiędzy stężeniami PCT a CRP w surowicy, ale nie pomiędzy stężeniem PCT a liczbą leukocytów lub pomiędzy stężeniem PCT a wartością OB. Stężeniu PCT mniejszemu niż 0,5 ng/ml odpowiadało w 86% przypadków stężenie CRP mniejsze niż 60 mg/l. Tak więc, pomimo nieznacznie większych stężeń PCT w surowicy w przypadkach zapaleń płuc o etiologii pneumokokowej niż w zapaleniach o etiologii wirusowej, zdaniem autorów oznaczanie jej stężenia w surowicy okazało się mało przydatne w różnicowaniu pneumokokowych i wirusowych zapaleń płuc. W nieco późniejszym badaniu populacyjnym Korppi i wsp. [18] opisali wyniki oznaczania stężenia PCT w surowicy u 190 dzieci z p.z.p. rozpoznanych w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Rozpoznanie choroby było poparte badaniem radiologicznym we wszystkich przypadkach, a etiologię (pneumokokową, mikoplazmatyczną, chlamydową, wirusową) ustalano za pomocą zestawu szczególnych testów serologicznych. Wartości mediany stężenia PCT w surowicy w grupach dzieci w wieku <5 lat, 5–9 lat i ≥10 lat wynosiły odpowiednio 0,47 ng/ml, 0,46 ng/ml i 0,35 ng/ml. Stężenie PCT >1,0 ng/ml stwierdzono jedynie u 23 (12,1%) dzieci, a >2,0 ng/ml jedynie u 4 (2,1%) dzieci. Nie wykazano żadnego związku pomiędzy stopniem ciężkości choroby lub czynnikiem etiologicznym p.z.p. a stę-

żeniem PCT. Wartości stężeń PCT przekroczyły poziom 1,0 ng/ml w 19,3% przypadków z potwierdzonym zakażeniem pneumokokowym, w 8,3% przypadków zakażeń bakteriami atypowymi oraz w 10,3% przypadków zakażeń wirusowych. Podobnie, jak w przypadku poprzedniej pracy tych autorów, zbadano również wartości stężeń PCT równe 0,5 ng/ml i 1,0 ng/ml jako potencjalne punkty odcięcia do różnicowania pomiędzy pneumokokowym i wirusowym zapaleniem płuc. Czułość i swoistość dla punktu odcięcia 0,5 ng/ml wynosiły odpowiednio 46 i 52%, podczas gdy dla punktu odcięcia równego 1,0 ng/ml były odpowiednio 24 i 90%. Wskaźniki prawdopodobieństwa dla wyniku dodatniego nie osiągały jednak optymalnych wartości i wyniosły dla obu badanych punktów odcięcia odpowiednio 0,96 i 2,40. Podobnej analizy dokonano dla tych samych punktów odcięcia (0,5 ng/ml i 1,0 ng/ml) pod kątem możliwości różnicowania zakażeń o atypowej etiologii bakteryjnej i zakażeń wirusowych. Czułość i swoistość dla punktu odcięcia 0,5 ng/ml wyniosły w tej analizie odpowiednio 31 i 51%, podczas gdy dla punktu odcięcia 1,0 ng/ml były odpowiednio 8 i 90%. Wartości wskaźników prawdopodobieństwa dla wyniku dodatniego były niskie (<1,0) dla obu badanych punktów odcięcia, odpowiednio 0,63 i 0,83. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniami PCT a CRP w surowicy. Wartości stężenia CRP większej niż 60,0 mg/l odpowiadało stężenie PCT w surowicy >0,5 ng/ml w 48% przypadków i stężenie PCT >1,0 ng/ml jedynie w 22% przypadków. W obu przytoczonych pracach autorów fińskich [17,18] stężenia PCT były zbliżone w p.z.p. o etiologii pneumokokowej, atypowej etiologii bakteryjnej i etiologii wirusowej. W ostatniej z tych prac autorzy nie stwierdzili również związku pomiędzy stężeniem PCT a stopniem ciężkości choroby, chociaż trudno uznać samą hospitalizację za wystarczające kryterium oceny w tym zakresie. Krzywe ROC wykazały, że brak jest takiego punktu odcięcia, który w sposób jednoznaczny pozwalałby na pewne zróżnicowanie bakteryjnych (pneumokokowych, mikoplazmatycznych i chlamydowych) i wirusowych p.z.p. Na tej podstawie autorzy stwierdzili, że pomiary stężeń PCT nie są przydatne w rozpoznawaniu pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc u dzieci.

Pomimo wszystkich zastrzeżeń przedstawianych przez niektórych badaczy [17,18,31] wydaje się, że wartości stężenia PCT >2,0 ng/ml zdecydowanie przemawiają za bakteryjnym lub innym ciężkim zapaleniem płuc; dość znaczna część lżejszych klinicznie zakażeń bakteryjnych przebiega bez osiągnięcia tego progu, chociaż jedynie w niewielkim odsetku zakażeń atypowych lub wirusowych zostaje on przekroczony. Natomiast wartość stężenia >1,0 ng/ml pozwala z wystarczającym prawdopodobieństwem wykluczyć etiologię wirusową choroby. Przy mniejszych wartościach stężenia PCT w surowicy przyjętych jako punkt odcięcia (>0,5 ng/ml) okazuje się, że około 1/3 chorych z rozpoznaniem zakażeniem wirusowym mieści się w tym przedziale. Być może, podobnie do innych nieswoistych wskaźników laboratoryjnych zapalenia, stężenie PCT w surowicy odzwierciedla raczej stopień ciężkości niż bakteryjny charakter toczącego się zakażenia. W przytoczonych badaniach stężenia PCT i CRP były wprawdzie znamienne większe w przypadkach bakteryjnych zapaleń płuc niż w zakażeniach atypowych, w tym wirusowych, jednak zakresy wartości obu parametrów obserwowane w grupach

zróznicowanych etiologicznie nakładały się w dość znacznym stopniu. Jak zauważyli autorzy jednego z cytowanych badań [31], niezależnie od etiologii zakażenia u chorych ze znacznymi zmianami w obrazie radiologicznym płuc wartości stężeń PCT i CRP były większe niż w przypadku pacjentów ze zmianami o niewielkim nasileniu. Najwyraźniej większe znaczenie dla nasilenia ekspresji obu parametrów „ostrej fazy” ma stopień ciężkości choroby, którego pośrednim wykładnikiem jest nasilenie zmian radiologicznych, i związana z tym reakcja zapalna o charakterze uogólnionym, a mniejsze znaczenie odgrywa czynnik etiologiczny. Nawet część bakteryjnych zapaleń płuc jest chorobą o łagodnym przebiegu i z niewielkimi zmianami radiologicznymi oraz ograniczoną reakcją organizmu; jednak niektóre zakażenia wirusowe płuc przebiegają ciężko, z dużymi zmianami na radiogramach i znacznym nasileniem reakcji zapalnej organizmu. To mogłoby wyjaśniać, dlaczego wskaźniki zapalenia mogą być nieprzydatne u niektórych chorych w różnicowaniu zakażeń bakteryjnych i wirusowych oraz dlaczego przedziały wartości stężeń PCT i CRP w tych dwóch grupach zróznicowanych pod względem etiologii nakładały się.

Należy również wspomnieć o możliwych niedoskonałościach metodycznych w zakresie identyfikacji czynników etiologicznych choroby, co mogłoby mieć wpływ na wyniki omawianych badań związanych z niewłaściwym doбором chorych do grup zróznicowanych pod względem przyczynowym. Jedynie u niewielkiej części chorych udało się potwierdzić etiologię pneumokokową za pomocą dodatniego wyniku posiewu krwi; u części zakażenie pneumokokowe rozpoznano jedynie metodami serologicznymi. Tymczasem, jak zauważają sami autorzy [31], nie można wykluczyć, że część dzieci mogła przeżyć pneumokokowe zapalenie ucha środkowego bez prawdziwej bakteryjnej pneumonii albo też dodatni wynik badania serologicznego mógł być jedynie dowodem nosicielstwa tych bakterii, co jest zjawiskiem nierzadkim. Być może zastosowanie kilku metod identyfikacji zakażenia pneumokokowego jednocześnie (posiewy krwi, wykrywanie antygenów bakteryjnych, zastosowanie metody reakcji łańcuchowej polimerazy [PCR]) mogłoby zwiększyć liczbę poprawnych rozpoznań mikrobiologicznych. Również metody serologiczne stosowane w diagnostyce wirusologicznej różnią się dokładnością. Jednak, nawet metody bakteriologiczne i wirusologiczne zastosowane w omawianych badaniach są stosowane głównie w laboratoriach i trudno dostępne w codziennej praktyce klinicznej, zwłaszcza w polskich warunkach. Szybkie testy diagnostyczne, a takim może być oznaczenie PCT w celu wstępnej identyfikacji czynnika etiologicznego i/lub stopnia ciężkości zakażenia, mogą być szczególnie użyteczne w warunkach izby przyjęć czy oddziałów medycyny ratunkowej. Czas oznaczenia stężenia PCT metodą immunoluminescencyjną nie powinien przekraczać dwóch godzin. Znaczna część omawianych badań [13,24,30] potwierdza zdecydowanie przydatność PCT w szybkiej identyfikacji zakażeń bakteryjnych u chorych immunokompetentnych, tak u dorosłych, jak i u dzieci. Wraz z oceną kliniczną stanu chorego, oceną nasilenia zmian radiologicznych i stężenia CRP mogłoby to dawać o wiele pełniejszy obraz choroby. Pewnym poparciem takiej tezy mogą być wyniki badania, które opublikowali Chirouze i wsp. [5]. Autorzy oznaczali w tym badaniu stężenia PCT w surowicy w celu zróznicowania zakażeń pozaszpitalnych przebiegających z bak-

teriamią od tych o ograniczonym charakterze, lżejszych i przebiegających bez epizodów bakteriemii; próbkę krwi do oznaczenia PCT pobierano tuż po przyjęciu do szpitala, wraz z pierwszym posiewem krwi. Przebadano 165 pacjentów zgłaszających się do szpitala z objawami zakażenia, wśród których epizody bakteriemii udało się potwierdzić jedynie w 13% przypadków (22 chorych). Za potwierdzony epizod bakteriemii uznano dodatni wynik posiewów krwi w obecności objawów klinicznych zakażenia. W przypadku pozostałych 87% chorych nie stwierdzono bakteriemii w przebiegu choroby. Stężenia PCT, CRP i wartości OB okazały się znamienne większe u chorych z bakteriamią niż u chorych bez epizodów bakteriemii. Średnia wartość stężenia PCT w surowicy w grupie z bakteriamią wyniosła 32,9 ng/ml (rozrzut wartości: 0,2–353 ng/ml), a w grupie bez bakteriemii jedynie 2,6 ng/ml (rozrzut wartości: 0,05–87 ng/ml). Najlepszym punktem odcięcia różnicującym obecność bakteriemii lub jej brak okazała się wartość stężenia PCT w surowicy równa 0,4 ng/ml, która była związana z wartością predykcji wyniku ujemnego przekraczającą 98% (czułość =95%, swoistość =57%, wartość predykcji wyniku dodatniego =25%). Dla tego punktu odcięcia stwierdzono u 43% chorych wyniki fałszywie dodatnie (tzn. stężenie PCT większe, lecz brak bakteriemii) i tylko 1 wynik fałszywie ujemny (tzn. stężenie PCT mniejsze, ale obecna bakteriemia). Chociaż wartość predykcji wyniku ujemnego nie osiągnęła 100%, a wartość pola pod krzywą ROC była <1, to jednak stężenie PCT okazało się bardziej miarodajne w tym względzie niż stężenie CRP czy wartość OB, a przyjęty punkt odcięcia okazał się istotny z klinicznego punktu widzenia (tj. ponad połowa badanej populacji miała wartości PCT <0,4 ng/ml). Zatem stężenie PCT w surowicy <0,4 ng/ml pozwalało z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć obecność bakteriemii. Użycie testu do oznaczania PCT w rozpoznawaniu i różnicowaniu zakażeń układu oddechowego mogłoby pomóc w ograniczeniu liczby zleczanych posiewów krwi i być może ograniczyć także częstość nieuzasadnionego stosowania antybiotykoterapii. Czas oznaczania stężenia PCT w surowicy mógł mieć również wpływ na wyniki badań i ich interpretację. Znaczna część próbek krwi do oznaczania stężenia PCT była pobierana w omawianych badaniach w ciągu kilkunastu godzin od chwili przyjęcia, tj. w czasie, kiedy prawdopodobnie wdrożono już antybiotykoterapię. Tymczasem stężenie PCT zmniejsza się znacząco i szybko wraz ze skutecznym leczeniem zakażenia bakteryjnego i osiąga wartości prawidłowe w ciągu kilku kolejnych dni (kiedy stężenie CRP może jeszcze wzrastać). W badaniu Moulina i wsp. [24] wyraźnie podkreślono, że żadne z dzieci nie otrzymało jeszcze antybiotyku w chwili, gdy pobierano krew do oznaczenia stężenia PCT, co – jak się wydaje – znacznie podnosi wiarygodność uzyskanych przez nich wyników.

Z przytoczonych badań wyraźnie wynika, że wysokie wartości stężenia PCT w surowicy wskazują na obecność zakażenia bakteryjnego, tak u dorosłych, jak i u dzieci, a przynajmniej na cięższy przebieg choroby infekcyjnej. W związku z tym nasuwa się kolejne pytanie, czy opierając się jedynie na oznaczeniu stężenia PCT w surowicy można podejmować decyzję o wdrożeniu antybiotykoterapii, ewentualnym wyborze antybiotyku czy nawet o powstrzymaniu się od zastosowania leku antybakteryjnego w przypadkach ostrych zakażeń układu oddechowego. Próbe

odpowiedzi na to pytanie podjęli Christ-Crain i wsp. [6], wykorzystując oznaczenie stężenia PCT w podejmowaniu decyzji o zastosowaniu antybiotykoterapii właśnie w przypadku ostrych zakażeń układu oddechowego. W tym prospektywnym badaniu 243 chorych z podejrzeniem ostrego zakażenia układu oddechowego przydzielono w sposób losowy albo do grupy leczonej standardowo (n=119), tzn. otrzymującej antybiotyki na podstawie objawów klinicznych i rutynowych badań dodatkowych, albo też do grupy, w której oznaczano stężenie PCT w surowicy (n=124) za pomocą nowego testu o czułości 0,06 ng/ml. W tej ostatniej grupie badacze zdecydowanie odradzali rutynowe zastosowanie antybiotyków, jeżeli stężenia PCT były <0,10 ng/ml, albo też nie zalecali ich stosowania przy stężeniach PCT $\geq 0,10$ –0,25 ng/ml; zastosowanie antybiotyków raczej zalecano przy stężeniach PCT $\geq 0,25$ –0,50 ng/ml, a zdecydowanie zalecano przy stężeniach PCT $\geq 0,50$ ng/ml. Lekarz odpowiedzialny za leczenie chorego (a niebędący badaczem) mógł oczywiście podjąć inną decyzję co do zastosowania antybiotyku niż podyktowana algorytmem badania, a stężenia PCT w surowicy oceniano ponownie po upływie 6 do 24 godzin w obu grupach. Podstawowym punktem końcowym badania było zastosowanie antybiotyków, które dotyczyło 99 (83%) osób w grupie leczonej według standardowych reguł i 55 (44%) chorych w grupie, w której decyzje dotyczące leczenia podejmowano z uwzględnieniem stężenia PCT w surowicy. Zapalenie płuc rozpoznano w 36% przypadków, zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (p.o.ch.p.) w 25% przypadków, ostre zapalenie oskrzeli w 24% przypadków, zaostrzenie astmy oskrzelowej w 5% przypadków, a inne zakażenia dróg oddechowych w 10% przypadków. Serologiczne potwierdzenie infekcji wirusowej uzyskano w przypadku 81% spośród 175 badanych chorych, podczas gdy badanie bakteriologiczne płwociny przyniosło wynik dodatni w przypadku 21%, a posiew krwi był dodatni zaledwie w 7% przypadków. Wyliczono ryzyko względne ekspozycji na antybiotyki, które w grupie z oznaczoną PCT wyniosło 0,49 (95% przedział ufności: 0,44–0,55) w porównaniu z grupą opieki standardowej. Zużycie antybiotyków zmniejszyło się o 47% w przypadku wszystkich zakażeń układu oddechowego i aż o 56% w przypadku zaostrzeń p.o.ch.p. Nie odnotowano przy tym różnicy pomiędzy grupami pod względem klinicznych i laboratoryjnych punktów końcowych, w tym śmiertelności, częstości i długości pobytów w szpitalu, konieczności przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej, częstości ponownych zaostrzeń p.o.ch.p. oraz ponownych hospitalizacji po średnim okresie obserwacji wynoszącym 13,0 dni. Powtórna ocena chorych po średnim okresie obserwacji wynoszącym 5,3 miesiący nie wykazała istotnych różnic w tym zakresie. Zwraca uwagę to, że u większości chorych z p.z.p. w tym badaniu stężenia PCT w surowicy były znacząco zwiększone (grupa standardowa: 3,9 ng/ml; grupa „prokalcytoninowa”: 4,6 ng/ml). Jedynie u 10% pacjentów z takim rozpoznaniem zdecydowano o powstrzymaniu się od wdrożenia antybiotykoterapii w oparciu o małe stężenie PCT; u wszystkich wyniki leczenia były korzystne, a czas hospitalizacji wynosił 1–18 dni. Dzięki wykorzystaniu oznaczeń PCT w surowicy zmniejszyło się istotnie zużycie antybiotyków, a wyniki kliniczne i laboratoryjne były zbliżone w obu grupach badanych i kształtowały się korzystnie. W dobie powszechnego nadużywania antybiotyków w samoograniczających się lżejszych postaciach ostrych zakażeń układu oddechowego po-

stępowanie lecznicze wykorzystujące oznaczenie stężenia PCT w surowicy mogłoby być istotne z klinicznego i farmakoekonomicznego punktu widzenia, jak konkludują autorzy. Pewnym ograniczeniem badania było jednak to, że przeprowadzono je w warunkach pojedynczej ślepej próby, co mogło być potencjalnym źródłem systematycznego zafałszowania wyników obserwacji. Interesująca mogłaby być próba podobnego wykorzystania CRP w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii w ostrych zakażeniach układu oddechowego, ponieważ – jak wskazują wyniki omawianej pracy – nie tylko końcowe stężenia PCT, ale i stężenia CRP nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami. Brak jest natomiast informacji czy wyjściowe stężenia PCT korelowały w jakikolwiek sposób ze stężeniami CRP w badanej populacji chorych.

ZNACZENIE PCT W MONITOROWANIU I PROGNOZOWANIU PRZEBIEGU CHOROBY

W przywołanych na wstępie artykułu badaniach i opracowaniach na temat PCT dość dobrze udokumentowano znaczenie PCT w monitorowaniu i prognozowaniu przebiegu choroby w ciężkich zakażeniach układowych przebiegających z objawami zespołu SIRS, posocznica lub wstrząsem septycznym. W omawianych wyżej badaniach dotyczących p.z.p. i innych ostrych zakażeń układu oddechowego nie podejmowano w sposób planowy zagadnienia związków pomiędzy stężeniem PCT w surowicy a rokowniem i/lub monitorowaniem przebiegu choroby. Jedynie w pracy Hedlunda i Hanssona [13] wykazano, że stężenia PCT w surowicy oznaczane przy przyjęciu chorego do szpitala korelowały dodatnio z punktacją skali APACHE II określaną w pierwszej dobie pobytu. Nie stwierdzono natomiast takiego związku pomiędzy stężeniem CRP a punktacją skali APACHE II. Skala APACHE II stanowi dość złożony system klinicznej klasyfikacji stopnia ciężkości choroby, którego wartość rokowniczą (pod względem ryzyka zgonu) potwierdzono w bardzo dużej populacji chorych wymagających leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii, wśród których pacjenci z ciężkim zapaleniem płuc stanowili jedynie niewielką grupę [16]. W badaniu Hedlunda i Hanssona [13] nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniem PCT i CRP w surowicy a śmiertelnością z powodu p.z.p. Jednak brak takiego związku może wynikać z małej liczby chorych objętych tym badaniem, u których choroba zakończyła się zgonem.

Już wcześniej podejmowano próby monitorowania przebiegu zakażeń układu oddechowego za pomocą oznaczeń stężenia PCT w surowicy. Zarka i wsp. [33] badali stężenie PCT w surowicy w grupie 49 chorych z zakażeniami układu oddechowego i stwierdzili, że stężenia PCT korelowały ze stężeniami CRP w surowicy. Mała liczebność badanej grupy i jej duże zróżnicowanie pod względem czynników przyczynowych nie pozwalają jednak na wiarygodne wnioski co do roli PCT w prognozowaniu przebiegu choroby.

Ciekawe wyniki przyniosło badanie Brunkhorsta i wsp. [4], które miało na celu określenie przydatności PCT w ocenie rokowniczej u chorych z zapaleniem płuc hospitalizowanych w warunkach oddziału intensywnej terapii. Badacze skupili się na ocenie powiązań pomiędzy stężeniem PCT a stanem klinicznym pacjenta i rokowniem co

do przebiegu choroby. Oprócz stężenia PCT oznaczano także inne wskaźniki „ostrej fazy” (CRP, liczba leukocytów, temperatura ciała) i określano punktację w skali klinicznej APACHE II w grupie 93 chorych z udokumentowanym zapaleniem płuc, w tym 43 chorych (46%) z p.z.p. Przedstawione przez autorów wyniki dotyczą jednak badanej grupy łącznie, bez stratyfikacji według typu zapalenia płuc (pozaszpitalne, szpitalne, aspiracyjne), co nieco zaciemnia ich obraz. Ze względów praktycznych analizie poddano maksymalne wartości badanych parametrów stwierdzane w kolejnych 3-dniowych przedziałach czasowych (0–2, 3–5 i tak dalej aż do 12–14 dni). Śmiertelność w badanej grupie wyniosła 33%, a 72% chorych korzystało z wentylacji wspomaganiej. Przy pierwszej ocenie około 50% chorych wykazywało zwiększone stężenia PCT $>2,0$ ng/ml; rozrzut stwierdzanych wartości był jednak znaczny (0,2–258 ng/ml). W kolejnych punktach pomiarowych stężenia PCT zmniejszały się, a wartości mediany wyniosły odpowiednio 1,1 ng/ml, 0,8 ng/ml, 0,7 ng/ml i 0,7 ng/ml dla kolejnych przedziałów czasowych 3–5, 6–8, 9–11 i 12–14 dni. Punktacja według skali klinicznej APACHE II wyniosła odpowiednio (wartość mediany): 21,5, 19,0, 18,0, 18,5 i 19,7 w kolejnych analizowanych przedziałach czasowych. Punktacja w skali APACHE II była znamienne większa w każdym analizowanym przedziale czasu u chorych, którzy zmarli, w porównaniu z tymi, którzy przeżyli. Począwszy od przedziału czasowego obejmującego dni 3–5 stwierdzano również znamienne większe stężenia PCT u chorych, którzy zmarli, niż u tych, którzy przeżyli. Nie obserwowano zaś w ogóle takich różnic dla stężenia CRP. Zwiększenie stężenia PCT $>2,0$ ng/ml i CRP >8 mg/dl oraz punktacja APACHE II >15 na początku choroby (dni 0–2) nie były jednak znamienne związane ze skróceniem czasu do wystąpienia zgonu chorego. Zmiana stężenia CRP w surowicy w kolejnych analizowanych 3-dniowych przedziałach czasu nie była związana ze zmianą stanu klinicznego chorego, natomiast analogiczne zmiany stężenia PCT na początku choroby i na końcu okresu obserwacji okazały się znamienne powiązane ze zmianą stanu klinicznego chorego. Zmianę stanu klinicznego definiowano w tym przypadku jako spełnienie kryteriów rozpoznania zespołu SIRS, posocznicy, ciężkiej posocznicy lub wstrząsu septycznego (tj. przesunięcie kwalifikacji chorego pomiędzy tymi kategoriami diagnostycznymi). W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej dla przedziałów czasowych obejmujących dni 0–2 oraz 3–5 jedynie punktacja APACHE II okazała się czynnikiem prognozującym zgon chorego, jak również zmianę jego stanu klinicznego według przyjętych kryteriów, chociaż wskaźnik ryzyka równy 1,1 wskazuje zdaniem autorów na małe znaczenie kliniczne tego parametru. W badaniu tym żaden pojedynczy parametr kliniczny czy laboratoryjny nie okazał się przydatny jako wystarczająco czuły wskaźnik rokowniczy oznaczany wraz z pojawieniem się objawów zakażenia. Stężenie PCT okazało się swoistym wskaźnikiem ciężkości zakażenia, o pewnej – choć zdaniem autorów ograniczonej – wartości prognostycznej. W późniejszej fazie choroby pacjenci, którzy zmarli, wykazywali większe stężenia PCT w surowicy. Dynamika zmiany tego pa-

rametru wydaje się powiązana ze zmianą stanu klinicznego chorego. Tymczasem wartość skali APACHE II dobrze odzwierciedlała stan kliniczny chorego, nie będąc jednak swoistym wskaźnikiem stopnia ciężkości zakażenia układu oddechowego. Siedmiu spośród 31 chorych, którzy zmarli, miało powikłania związane z chorobami współistniejącymi, a niezwiązane bezpośrednio z zapaleniem płuc. Stężenie CRP w tym badaniu nie miało natomiast żadnej wartości prognostycznej. Co więcej, autorzy nie stwierdzili istnienia korelacji pomiędzy stężeniami CRP a PCT, co wskazuje na odmienności patofizjologiczne związane z ekspresją tych parametrów zapalenia.

PODSUMOWANIE

Przydatność diagnostyczna prokalcytoniny (PCT), jako wskaźnika laboratoryjnego ciężkich zakażeń została dość dobrze udokumentowana. W dotychczasowych badaniach podejmowano kilka istotnych z klinicznego punktu widzenia zagadnień dotyczących ostрых pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego, w tym p.z.p. Po pierwsze, porównywano chorych z ostrymi bakteryjnymi i wirusowymi zakażeniami układu oddechowego, a istotne zwiększenie stężenia PCT stwierdzano jedynie w zakażeniach bakteryjnych. Po drugie, stężenia PCT oznaczano u chorych z różnym stopniem nasilenia układowej odpowiedzi zapalnej i stwierdzono, że wzrastają one wraz z nasileniem się stopnia ciężkości choroby. Bardzo wysokie stężenia PCT były związane z niekorzystnym rokowaniem. Po trzecie, z dobrym skutkiem zastosowano oznaczanie PCT w procesie podejmowania decyzji klinicznych dotyczących leczenia zakażeń. Przedstawione powyżej badania nie były wolne od pewnych ograniczeń metodycznych, wśród których wymienić należy kwestię właściwego doboru chorych, przyjęte kryteria ich podziału do analizowanych grup oraz trudności diagnostyczne z precyzyjną identyfikacją czynnika etiologicznego choroby, a także problem czułości i dokładności diagnostycznej testów do oznaczania PCT. Uzasadnione jednak wydaje się stwierdzenie, że pomimo tych ograniczeń oznaczanie stężenia PCT w surowicy nie tylko uzupełnia informacje uzyskane dzięki innym wskaźnikom laboratoryjnym „ostrej fazy”, ale dostarcza również dodatkowych danych, które nie są dostępne przy użyciu konwencjonalnych wskaźników odpowiedzi zapalnej organizmu. Wydaje się, że potrzebne są dalsze właściwie zaprojektowane badania, które pozwoliłyby ustalić znaczenie PCT w monitorowaniu i prognozowaniu przebiegu p.z.p. i innych ostрых zakażeń dróg oddechowych. Ponieważ oznaczenie stężenia PCT jest dość proste, wymaga jedynie 20 mikrolitrów surowicy, a wyniki oznaczenia mogą być dostępne w ciągu 2 godzin, badanie to może okazać się użytecznym uzupełnieniem innych metod diagnostycznych i schematów rokowniczych, jakie są wykorzystywane we współczesnych algorytmach postępowania w przypadku p.z.p. Na podstawie dotychczasowych obserwacji wydaje się, że wartość kliniczna oznaczania PCT w odniesieniu do podejmowania decyzji o wdrożeniu antybiotykoterapii powinna zostać potwierdzona w większych liczbie prospektywnych badaniach klinicznych.

PIŚMIENICTWO

- [1] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992; 20: 864–874
- [2] Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A.: Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.*, 1987; 106: 196–204
- [3] Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C.: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993; 341: 515–518
- [4] Brunkhorst F.M., Al-Nawas B., Krummenauer F., Forycki Z.F., Shah P.M.: Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2002; 8: 93–100
- [5] Chirouze C., Schuhmacher H., Rabaud C., Gil H., Khayat N., Estavoyer J.-M., May T., Hoen B.: Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 35: 156–161
- [6] Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R., Gencay M.M., Huber P.R., Tamm M., Müller B.: Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 2004; 363: 600–607
- [7] Chua A.P., Lee K.H.: Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J. Infect.*, 2004; 48: 303–306
- [8] Dandona P., Nix D., Wilson M.F., Aljada A., Love J., Assicot M., Bohuon C.: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994; 79: 1605–1608
- [9] Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., Hanusa B.H., Weissfeld L.A., Singer D.E., Coley C.M., Marrie T.J., Kapoor W.N.: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 336: 243–250
- [10] Gendrel D., Bohuon C.: Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000; 19: 679–688
- [11] Gendrel D., Raymond J., Coste J., Moulin F., Lorrot M., Guerin S., Ravilly S., Lefevre H., Royer C., Lacombe C., Palmer P., Bohuon C.: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial versus viral infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999; 18: 875–881
- [12] Gramm H.J., Dollinger P., Beier W.: Procalcitonin – ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. *Chir. Gastroenterol.*, 1995; 11(Suppl.2): 51–54
- [13] Hedlund J., Hansson L.O.: Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*, 2000; 28: 68–73
- [14] Hoffmann G., Totzke G., Seibel M., Smolny M., Wiedermann F.J., Schobersberger W.: *In vitro* modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit. Care Med.*, 2001; 29: 112–116
- [15] Jaeschke R., Cook D., Guyatt G.: Ocena artykułów na temat testów diagnostycznych. W: Evidence based medicine (EBM), czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach (POWAP), red: R. Jaeschke, D. Cook, G. Guyatt. Medycyna Praktyczna, Kraków 1999, wydanie specjalne 1/1999, 59–70
- [16] Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E.: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*, 1985; 13: 818–829
- [17] Korppi M., Remes S.: Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur. Respir. J.*, 2001; 17: 623–627
- [18] Korppi M., Remes S., Heiskanen-Kosma T.: Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: A negative result in primary healthcare settings. *Pediatr. Pulmonol.*, 2003; 35: 56–61
- [19] Martinot M., Hansmann Y., De Martino S., Lesens O., Coumaros G., Pencreach E., Bertrand M., Christmann D.: La procalcitonine dans les pyelonephrites et les pneumopathies communautaires aigues de l'adulte. *Presse Med.*, 2001; 30: 1091–1096
- [20] Maruna P., Nedělníková K., Gürlich R.: Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol. Res.*, 2000; 49(Suppl.1): S57–S61
- [21] Meisner M.: Procalcitonin. A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Georg Thieme Verlag, Stuttgart–New York 2000
- [22] Meisner M.: Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta*, 2002; 323: 17–29
- [23] Meisner M., Tschakowsky K., Palmaers T., Schmidt J.: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit. Care*, 1999; 3: 45–55
- [24] Moulin F., Raymond J., Lorrot M., Marc E., Coste J., Iniguez J.-L., Kalifa G., Bohuon C., Gendrel D.: Procalcitonin in children admitted to hospital with community-acquired pneumonia. *Arch. Dis. Child.*, 2001; 84: 332–336
- [25] Müller B., Becker K.L.: Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med. Wkly*, 2001; 131: 595–602
- [26] Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., Bass J.B., Broughton W.A., Campbell G.D., Dean N., File T., Fine M.J., Gross P.A., Martinez F., Marrie T.J., Plouffe J.F., Ramirez J., Sarosi G.A., Torres A., Wilson R., Yu V.L.: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 163: 1730–1754
- [27] Nylen E.S., Snider R.H. Jr, Thompson K.A., Rohatgi P., Becker K.L.: Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am. J. Med. Sci.*, 1996; 312: 12–18
- [28] Pneumonia Guidelines Committee of the British Thoracic Society Standards of Care Committee.: BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 2001; 56(Suppl.IV): iv1–iv64
- [29] Polzin A., Pletz M., Erbes R., Raffenberg M., Mauch H., Wagner S., Arndt G., Lode H.: Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2003; 21: 939–943
- [30] Prat C., Domínguez J., Rodrigo C., Giménez M., Azuara M., Jiménez O., Galí N., Ausina V.: Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2003; 22: 963–967
- [31] Toikka P., Irjala K., Juvén T., Virkki R., Mertsola J., Leinonen M., Ruuskanen O.: Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000; 19: 598–602
- [32] de Werra I., Jaccard C., Corradin S.B., Chioloro R., Yersin B., Gallati H., Assicot M., Bohuon C., Baumgartner J.-D., Glauser M.P., Heumann D.: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit. Care Med.*, 1997; 25: 607–613
- [33] Zarka V., Valat C., Lemarie E., Boissinot E., Carre P., Besnard J.C., Diot P.: Procalcitonine serique et pathologie infectieuse respiratoire. *Rev. Pneumol. Clin.*, 1999; 55: 365–369
- [34] Zeni F., Viallon A., Assicot M., Tardy B., Vindimian M., Page Y., Lafond P., Bertrand J.C., Bohuon C.: Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin. Intens. Care*, 1994; 5(Suppl.2): 89–98