

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.12.2018 • Zaakceptowano/Accepted: 14.03.2019

© Akademia Medycyny

Sepsa – markery – aktualny stan wiedzy

Sepsis – markers – the current state of knowledge

**Michał Jędrzejewski¹, Katarzyna Czarzasta², Olena Wojno²,
Marek Kuch³, Paweł Andruszkiewicz⁴**

¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

² Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³ Katedra i Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴ II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



Streszczenie

W ostatnim czasie stwierdzono istotny wzrost zachorowalności na sepsę, która stanowi nadal główną przyczynę śmiertelności pacjentów w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT). Biorąc pod uwagę złożoność patogenezы sepsy, obecnie jest ona traktowana jako zespół objawów klinicznych pozwalający na zastosowanie jednolitego, nie zawsze jednak tak samo skutecznego leczenia, w heterogennej grupie chorych. Dotychczasowe badania zarówno doświadczalne, jak i kliniczne nie pozwoliły na wyodrębnienie w sepsie jednego markera o znaczeniu diagnostycznym i rokowniczym. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego markerów stosowanych w sepsie. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 63-68.*

Słowa kluczowe: sepsa, markery, CRP, procalcitonina, kopeptyna

Abstract

In recent years, there has been a significant increase in the number of morbidity of sepsis, which is still a leading cause of death among intensive care unit patients. Taking into account the complexity of sepsis pathogenesis, these days it is defined as a clinical syndrome that allows for homogeneous treatment however not always so effective in heterogeneous groups of patients. Previous studies, both experimental and clinical, did not allow to distinguish the marker of prognostic and diagnostic significance in sepsis. The aim of this study is to provide an overview of the current state of knowledge of biomarkers used in sepsis. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 63-68.*

Keywords: sepsis, markers, CRP, procalcitonin, copeptin

Wstęp

▪ Definicja sepsy

Najnowsza, obowiązująca definicja sepsy została uchwalona w 2016 roku przez Europejskie Towarzystwo Intensywnej Terapii (*European Society*

of Intensive Care Medicine) oraz Międzynarodowe Towarzystwo Intensywnej Terapii (*Society of Critical Care Medicine*). Uaktualniona definicja określa sepsę „jako zagrażającą życiu dysfunkcję narządów spowodowaną przez nieprawidłową odpowiedź organizmu albo ustroju na infekcję” [1]. Nowa definicja

Tabela I. Kryteria kliniczne sepsy według skali SOFA – Skala Niewydolności Narządów Związanej z Sepsą (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment)

Table I. Table I. Clinical criteria for sepsis according to SOFA - Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment
Kryteria kliniczne sepsy:

- potwierdzone lub podejrzané zakażenie
- nagły wzrost w skali SOFA ≥ 2 pkt (wykładnik dysfunkcji narządowej)

Skala Niewydolności Narządów Związanej z Sepsą ^a					
Parametry	Skala				
	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
MAP (mmHg) i zapotrzebowanie na katecholaminy ^b	MAP ≥ 70	MAP < 70	dopamina < 5 lub dobutamina (dowolna dawka)	dopamina 5,1–15 lub epinephrina $\leq 0,1$ lub norepinephrina $\leq 0,1$	dopamina > 15 lub epinephrina $> 0,1$ lub norepinephrina $> 0,1$
Płytki krwi ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirubinemia (mg/dL)	$< 1,2$	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	$> 12,0$
Skala śpiączki Glasgow (GCS)	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Kreatininemia (mg/dL)	$< 1,2$	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	$> 5,0$
Diureza (mL/d)				< 500	< 200

PaO₂ – ciśnienie parcjale tlenu we krwi tętniczej; FiO₂ – frakcja zainspirowanego tlenu; MAP – średnie ciśnienie tętnicze. a – adapter from Singer i wsp. [1]; b – dawki katecholaminy są obliczane jako $\mu\text{g/kg/min}$ przez co najmniej 1 godzinę.

Tabela II. Kryteria qSOFA – Uproszczona Skala Niewydolności Narządów Związanej z Sepsą (szybka SOFA)
Table II. qSOFA Criteria - Simplified Scale of Organ Failure Associated with Sepsis (Quick SOFA)

Spełnienie 2 lub więcej kryteriów z poniższych
• Hypotensja: skurczowe ciśnienie krwi = < 100 mmHg
• Zmieniony stan świadomości: GCS < 15 pkt
• Tachypnoe: częstość oddechów $> 22/\text{min}$

podkreśla trzy krytyczne składowe sepsy: obecność zapalenia, nieprawidłową regulację odpowiedzi gospodarza na zapalenie oraz wynikającą z tego dysfunkcję narządów (tabela I). Uwzględniając nowoprzyjętą definicję sepsy do oceny dysfunkcji narządów została przedstawiona skala SOFA (Skala Niewydolności Narządów Związanej z Sepsą; ang. *Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*), która lepiej koreluje z wewnątrzszpitalną śmiertelnością spowodowaną sepsą, niż obecność kryteriów zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej SIRS obowiązującego w wytycznych dotyczących sepsy z 2001 roku [1,2].

W celu szybkiej identyfikacji pacjentów z zapaleniem o potencjalnie niekorzystnym rokowaniu, zaproponowano uproszczoną skalę SOFA – model określony terminem „szybka SOFA” (quick SOFA – qSOFA) (tabela II) [1].

■ Epidemiologia sepsy

Pomimo znacznego postępu medycyny i farmakoterapii sepsa nadal stanowi wiodącą przyczynę śmiertelności u pacjentów w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT). Badanie SOAP przeprowadzone w 24 krajach europejskich na 3147 pacjentach, przebywających na oddziałach OIT wykazało, że średnia częstotliwość występowania sepsy wynosiła 29,6%, ponadto jej zakres szacował się w bardzo szerokich granicach w poszczególnych europejskich krajach [3]. W Polsce według rejestru stworzonego przez Polską Grupę Roboczą do spraw Sepsy na oddziałach OIT stwierdzono objawy sepsy u 31,5% leczonych osób [4], przy czym na podstawie badań Kubler i wsp. [5] objawy ciężkiej sepsy obserwowano u 25% pacjentów OIT. Na oddziałach chorób zakaźnych zdiagnozowano sepsę u 48,6% pacjentów, a ciężką sepsę u 51,4% pacjentów [6]. W metaanalizie, przeprowadzonej wśród

pacjentów w krajach rozwiniętych, wykazano spadek częstości zgonów z powodu trwającej przez 28 dni sepsy z 46,9% w latach 1991-1995 do 29% w latach 2006-2009 [7]. Powyższy spadek śmiertelności wydaje się być związany z rozwojem diagnostyki i nowych metod leczniczych, w tym wcześniejszej antybiotykoterapii lub bardziej agresywnej terapii wspomagającej [7].

■ Patogeneza sepsy

Dane epidemiologiczne podają, że najczęstszą przyczyną sepsy są zakażenia bakteryjne wywoływane przez pałeczki Gram-dodatnie, a następnie Gram-ujemne [8]. Chorobotwórczość powyższych drobnoustrojów jest związana z obecnością lipopolisacharydu (LPS) w ich otoczkach, który stymuluje wrodzoną odpowiedź immunologiczną. Odnotowano, iż wśród pacjentów skierowanych do szpitala z izby przyjęć najczęstszym źródłem zakażenia w sepsie są drobnoustroje pochodzące z jamy brzusznej, natomiast u chorych przyjmowanych z pozostałych oddziałów szpitalnych dominuje układ oddechowy jako miejsce pierwotnej infekcji [9]. Ostatnio obserwuje się istotny wzrost udziału zakażeń wirusowych i grzybiczych w patogenezie sepsy [10].

Markery w sepsie

Markery wykorzystywane w medycynie, rozumiane są jako związki chemiczne, których obecność lub podwyższone stężenie w tkankach bądź płynach ustrojowych wskazuje na toczący się proces chorobowy, a normalizacja ich poziomu świadczy o skuteczności leczenia [11]. Dlatego też, idealny marker stosowany w sepsie, powinien zoptymalizować czas do ustalenia rozpoznania, umożliwić różnicowanie między etiologią zakaźną i niezakaźną zapalenia oraz pozwolić na monitorowanie skuteczności leczenia przeciwdrobnoustrojowego [12]. Obecnie nie jest znana żadna substancja, która wykazywałaby wysoką swoistość względem pacjentów z sepsą i mogłaby w związku z tym pełnić funkcję markera. Zaleca się jednocześnie oznaczanie kilku markerów (diagnostyka polimarkerowa) wraz z analizą zmian ich poziomu w czasie [12].

■ Białka ostrej fazy (BOF)

Od wielu lat znaczną uwagę przypisuje się białkom ostrej fazy (BOF), jako potencjalnym markerom w sepsie [13]. Białka ostrej fazy powstają w wątrobie pod wpływem interleukiny 6 (IL-6), której synteza jest indukowana przez interleukinę 1 (IL-1) oraz czynnik martwicy nowo-

tworów α (TNF- α), uwalnianych z uszkodzonych tkanek. Do białek ostrej fazy należą m.in. białko C-reaktywne (CRP), haptoglobina (Hp), α -1-antytrypsyna (α -1-AT) oraz fibrynogen [14]. Szczególnie duże nadzieje wiąże się z CRP jako potencjalnym markerem diagnostycznym i/lub prognostycznym w sepsie.

► Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne zostało odkryte na początku lat 30. XX wieku u pacjentów z pneumokokowym zapaleniem płuc. Jest ono niespecyficznym wykładnikiem stanu zapalnego, wykorzystywanym w diagnostyce wielu jednostek chorobowych, w tym sepsy. W odpowiedzi na czynnik zapalny CRP łączy się ze swoistym ligandem – fosfocholiną, będącym składnikiem lipopolisacharydu, jednego z elementów strukturalnych błony komórkowej organizmów, w tym także bakterii. Po ich połączeniu dochodzi do aktywacji układu dopełniacza, pobudzenia właściwości fagocytarnych makrofagów i granulocytów obojętnochłonnych oraz produkcji cytokin prozapalnych. W przebiegu ostrej fazy zapalenia, stężenie CRP w osoczu w ciągu kilku godzin może osiągnąć wartości nawet tysiąckrotnie przewyższające normę. Wykazano, że sekrecja CRP zachodzi w czasie 4-6 godzin po pobudzeniu, a z kolei szczyt jego uwalniania następuje w 38 godzinie od początku reakcji zapalnej [15].

Badania kliniczne, przeprowadzone głównie wśród pacjentów przebywających w OIT, wykazały istotną zależność między stężeniem CRP w osoczu, a wskaźnikiem śmiertelności [16]. W innych pracach nie potwierdzono jednak istnienia powyższej zależności [17]. Na poziom CRP w osoczu mają bowiem wpływ m.in. wiek pacjenta oraz obecność chorób współistniejących, takich jak zakrzepica żył głębokich, nowotwory czy ostra niewydolność wątroby [15]. Podanie leków przeciwzapalnych może również zmieniać stężenie CRP w osoczu [18]. Na podstawie danych z piśmiennictwa można przypuszczać, że CRP jest obecnie najlepszym biomarkerem w diagnostyce sepsy i żadna dostępna kombinacja biomarkerów nie poprawia jego skuteczności diagnostycznej [19].

► Białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hsCRP)

Oznaczanie stężenia białka C-reaktywnego metodą wysokoczułą, opartą na reakcji przeciwciał monoklonalnych z antygenem CRP, umożliwia wykrycie obecności nawet niewielkich ognisk zapalnych w organizmie [20]. Badania przeprowadzone u zdro-

wych osób wykazały związek podwyższonego stężenie białka hsCRP ze wzrostem ryzyka występowania sepsy w ciągu czterech, kolejnych lat [20].

▪ **Inne czynniki związane z układem immunologicznym**

➤ **Cytokiny**

Wydaje się, że cytokiny zaangażowane w patofizjologię sepsy mogą też odgrywać rolę potencjalnych markerów w sepsie. Szczególną uwagę zwrócono na IL-6, interleukinę-8 (IL-8) oraz interleukinę-10 IL-10. Wzrost osoczowego stężenia IL-6 i IL-10 jest dodatnio skorelowany z wyższą śmiertelnością u chorych na sepsę [21]. U dzieci chorych na sepsę stwierdzono, że IL-8 jest dobrym markerem prognostycznym, niestety nie potwierdzono tego u dorosłych pacjentów [22, 23].

➤ **Białko chemotaktyczne monocytów (MCP-1)**

Białko chemotaktyczne monocytów 1 jest chemokiną produkowaną między innymi przez monocyty i komórki śródbłonna. Uważa się, że MCP-1 przyczynia się do postępu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej i rozwoju dysfunkcji wielu narządów [24]. Badania Zhu i wsp. [24] dowiodły, że MCP-1 jest użytecznym markerem w przewidywaniu śmiertelności pacjentów z sepsą. Osoczowe stężenie MCP-1 było istotnie wyższe u pacjentów, którzy zmarli w okresie 28 dni trwania choroby w porównaniu do osób, które ją przeżyły i wyzdrowiały.

➤ **Rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR)**

Rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu ulega ekspresji na powierzchni różnych typów komórek, odgrywających rolę w reakcji zapalnej. Na podstawie dostępnych danych można sądzić, że swoistość suPAR w stosunku do obecności sepsy wynosi jedynie 64-77% [25]. Z drugiej strony zestawienie suPAR z innymi czynnikami obecnymi w osoczu, m.in. prokalcytoniną (PCT) zwiększyło jego skuteczność w diagnostyce sepsy. Zeng i wsp. [26] wykazali, że osoczowe stężenie suPAR i PCT w surowicy były wyższe u pacjentów z sepsą w porównaniu do osób z grupy kontrolnej. Ponadto zestawienie wyników osoczowego stężenia suPAR i PCT wpłynęło na poprawę skuteczności diagnostyki sepsy, a kombinacja stężenia suPAR w osoczu i Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II poprawiała prognozowanie śmiertelności pacjentów z sepsą [26].

➤ **Presepsyna**

Presepsyna jest rozpuszczalnym podtypem cząsteczki CD14 (sCD14-ST), glikoproteiną ulegającą ekspresji na błonie komórkowej makrofagów i monocytów jako receptor dla lipopolisacharydów i białek wiążących LPS, odgrywającym istotną rolę w reakcji zapalnej [27]. Najnowsze badania Lu i wsp. [28] wskazują na presepsynę jako obiecujący marker we wstępnym rozpoznaniu i stratyfikacji ryzyka sepsy oraz potencjalny marker przydatny w odróżnieniu infekcji bakteryjnych Gram-dodatnich od Gram-ujemnych.

▪ **Czynniki spoza układu immunologicznego**

➤ **Pro-adrenomodulina (pro-ADM)**

Pro-adrenomodulina powstaje w wyniku degradacji adrenomoduliny i jest obecna w większym stężeniu w osoczu pacjentów z sepsą [29]. Pro-ADM ma wysoką dokładność prognostyczną dla stopnia ciężkości procesu zapalnego i może być stosowany do przewidywania ryzyka zgonu szpitalnego u pacjentów z sepsą [30]. Ostatnio coraz częściej w diagnostyce obecności infekcji bakteryjnej wykonuje się ocenę stężenia w osoczu MR-proADM (midregional pro-adrenomodulin). Badania kohortowe wykazały, że osoczowe stężenie MR-proADM jest szczególnie przydatne we wczesnym rozpoznawaniu sepsy, gdy pomiar został dokonany w ciągu pierwszych 24 godzin po przyjęciu na OIT [31]. MR-proADM okazał się także być najlepszym markerem prognozującym śmiertelność w sepsie. Ponadto pro-ADM był pomocny jako marker we wczesnej identyfikacji septycznych pacjentów wysokiego ryzyka [32].

➤ **Prokalcytonina (PCT)**

Prokalcytonina jest prohormonem kalcytoniny, a jej synteza ma miejsce m.in. w komórkach tarczycy, wątrobie, płucach, jelicie cienkim, jądrach i prostatie [33]. Należy podkreślić, że w warunkach fizjologicznych prokalcytonina zbudowana jest z 116 aminokwasów. Ostatnie badania wykazały, że PCT powstająca u chorych na sepsę posiada jedynie 114 aminokwasów (PCT 3-16) w wyniku braku N-końcowego dipeptydu. Syntezę prokalcytoniny zapalnej wykryto m.in. w komórkach endokrynnych płuc, jelit oraz w elementach morfotycznych krwi [34]. Miejscowa infekcja bakteryjna nie wywołuje jednak znamiennej zmiany stężenia PCT w osoczu, bądź podwyższa je w nieznaczny stopień [34]. Wyraźny wzrost stężenia PCT w osoczu zauważono natomiast w uogólnionym zakażeniu bak-

teryjnym. Sekrecja PCT rozpoczyna się już w czwartej godzinie po pobudzeniu przez cytokiny prozapalne, osiągając szczyt między ósmą, a dwudziestą czwartą godziną od wystąpienia objawów zapalenia [35].

Azevedo i wsp. [36] opisali wyraźną zależność między stężeniem PCT w osoczu, a zwiększoną śmiertelnością pacjentów z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym. Należy podkreślić, że nie u wszystkich jednak pacjentów z sepsą obserwuje się wzrost stężenia PCT w osoczu. Najnowsze badania wskazują, że stosowanie PCT w diagnostyce oraz w monitorowaniu leczenia nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów z sepsą [37].

► *Kopeptyna (CPT)*

Kopeptyna należy do peptydów układu wazopresynergicznego. Podobnie jak wazopresyna (AVP) również kopeptyna powstaje w jądrach przykomorowym (PVN) i nadwzrokowym (SON) podwzgórza, z prohormonu, jakim jest prowazopresyna. Kopeptyna wydaje się odgrywać istotną rolę w transporcie aksonalnym pęcherzyków neurosekrecyjnych, zawierających AVP, z podwzgórza do tylnego płata przysadki, skąd następnie jest uwalniana do krwioobiegu [38].

Wiele badań potwierdza, że poziom CPT w osoczu u pacjentów z sepsą odzwierciedla stopień nasilenia choroby [39]. Jednak badania przeprowadzone przez Koch i wsp. [40] wskazują, że wysokie wartości CPT są obserwowane nie tylko u pacjentów z sepsą, ale także wśród innych pacjentów w ciężkim stanie klinicznym przebywających na OIT, co zmniejsza skuteczność

CPT jako markera służącego do rozpoznawania sepsy. W badaniu stwierdzono, że poziom osocznego stężenia CPT korelował z ciężkością stanu klinicznego oraz z odległymi wynikami leczenia wśród krytycznie chorych pacjentów OIT [40].

Podsumowanie

Dotychczasowe badania nie pozwoliły na wyodrębnienie jednej substancji, mogącej pełnić rolę diagnostycznego i rokowniczego markera w sepsie. Wielopostaciowość oraz złożoność etiologii sepsy wydają się stanowić główne przeszkody dla wyizolowania swoistego dla tej jednostki chorobowej markera. Dlatego też, niezbędne są dalsze badania zarówno doświadczalne, jak i kliniczne, które pozwoliłyby na dokładniejsze poznanie patogenety sepsy a wtórnie poprawy jej diagnostyki i leczenia.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Czarzasta

Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej
Laboratorium Centrum Badań Przedklinicznych
WUM

ul. Banacha 1b; 02-097 Warszawa

☎ (+48 22) 116 61 13

✉ katarzyna.czarzasta@wum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M i wsp. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315: 801-10.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D i wsp. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003;29: 530-8.
3. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X i wsp. ICON and SOAP investigators; SOAP investigators. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). Intensive Care Med. 2018;44:337-44.
4. Bręborowicz A, Batura-Gabryel H, Chazan R, Chmielewska-Szewczyk D, Chyczewska E, Droszcz W i wsp. Sepsa. Komisja Chorób Układu Oddechowego Komitetu Patofizjologii Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. Warszawa: Polska Akademia Nauk; 2009.
5. Kübler A, Adamik B, Ciszewicz-Adamiczka B, Ostrowska E. Severe sepsis in intensive care units in Poland-a point prevalence study in 2012 and 2013. Anaesthesiol Intensive Ther. 2015;47:315-9.
6. Czupryna P, Garkowski A, Moniuszko A, Pancewicz S, Ciemerych A, Zajkowska A. Patients with sepsis in infectious diseases department in years 1997-2010 - epidemiology and clinical features. Przegl Epidemiol. 2013;67:429-34.
7. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. Crit Care Med. 2014;42:625-31.
8. Vendemiato AV, von Nowakowski A, Marson FA, Levy CE. Microbiological characteristics of sepsis in a University hospital. BMC Infect Dis. 2015;15:58.

9. Gierek D, Kuczera M, Dabek J, Pilat D, Kurtok-Nowak A. Results of severe sepsis treatment-two years of experience in a single centre. *Anestezjol Intens Ter.* 2011;43:22-8.
10. Jahnz-Różyk K. Epidemiologia sepsy. *Przew Lek.* 2008;1:190-1.
11. Chen XH, Huang S, Kerr D. Biomarkers in clinical medicine. *IARC Sci Publ.* 2011;163:303-22.
12. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Suppl. 2):ii33-40.
13. Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth.* 2013;27:269-83.
14. Parker GA, Picut CA. Immune functioning in non lymphoid organs: the liver. *Toxicol Pathol.* 2012;40:237-47.
15. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001;38:189-97.
16. Gradel KO, Jensen TG, Kolmos HJ, Pedersen C, Vinholt PJ, Lassen AT. Does C-reactive protein independently predict mortality in adult community-acquired bacteremia patients with known sepsis severity? *APMIS.* 2013;121:835-42.
17. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C i wsp. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva.* 2012;36:556-62.
18. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:1782-91.
19. Parlato M, Philippart F, Rouquette A, Moucadel V, Puchois V, Blein S i wsp. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2018;44:1061-70.
20. Wang HE, Shapiro NI, Safford MM, Griffin R, Judd S, Rodgers JB i wsp. High-sensitivity C-reactive protein and risk of sepsis. *PLoS One.* 2013;8:e69232.
21. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR i wsp. GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1655-63.
22. Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS, Bigham MT, Monaco M, Odoms K i wsp. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:276-82.
23. Calfee CS, Thompson BT, Parsons PE, Ware LB, Matthay MA, Wong HR. Plasma interleukin-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock. *Crit Care Med.* 2010;38:1436-41.
24. Zhu T, Liao X, Feng T, Wu Q, Zhang J, Cao X i wsp. Plasma Monocyte Chemoattractant Protein 1 as a Predictive Marker for Sepsis Prognosis: A Prospective Cohort Study. *Tohoku J Exp Med.* 2017;241:139-47.
25. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:547818.
26. Zeng M, Chang M, Zheng H, Li B, Chen Y, He W i wsp. Clinical value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance of sepsis. *Am J Emerg Med.* 2016;34:375-80.
27. Bas S, Gauthier BR, Spenato U, Stingelin S, Gabay C. CD14 is an acute-phase protein. *J Immunol* 2004;172:4470-9.
28. Lu B, Zhang Y, Li C, Liu C, Yao Y, Su M i wsp. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis. *Am J Emerg Med.* 2018;36:1341-5.
29. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides.* 2004;25:1369-72.
30. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibañez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* 2013;39:1945-52.
31. Gille J, Ostermann H, Dragu A, Sablotzki A. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned Patients. *J Burn Care Res.* 2017;38:290-8.
32. Bernal-Morell E, García-Villalba E, Vera MDC, Medina B, Martínez M, Callejo V i wsp. Usefulness of midregional pro-adrenomedullin as a marker of organ damage and predictor of mortality in patients with sepsis. *J Infect.* 2018;76:249-57.
33. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel PF i wsp. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock.* 2001;16:109-12.
34. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab.* 2002;48:263-70.
35. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24:888-9.
36. Azevedo JR, Torres OJ, Czecko NG, Tuon FF, Nassif PA, Souza GD. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev. Col Bras Cir.* 2012;39:456-61.
37. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Datab Syst Rev.* 2017;1:CD010959.
38. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Müller B, Keller U i wsp. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3973-8.
39. Jiang L, Feng B, Gao D, Zhang Y. Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE II scores in patients with sepsis. *J Intern Med Res.* 2015;43:188-95.
40. Koch A, Yagmur E, Hoss A, Buendgens L, Herbers U, Weiskirchen R i wsp. Clinical relevance of copeptin plasma levels as a biomarker of disease severity and mortality in critically ill patients. *J Clin Lab Anal.* 2018;5:22614.