

Prokalcytonina w niewydolności wątroby — dr Jekyll czy Mr Hyde?

Procalcitonin in liver dysfunction — Dr Jekyll or Mr Hyde?

Ewa Woźnica, Lidia Łysenko

Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Abstract

Serum procalcitonin (PCT) is a sensitive biomarker used for the diagnosis of infection and sepsis. PCT has also some toxic effects. It is not a proinflammatory stimulus, but may augment the inflammatory processes. High levels of PCT in sepsis may lead to hepatocyte necrosis and, as a result, to liver failure. The pathomechanism of the toxic effect of PCT is still unknown.

The influence of liver function on PCT levels has not been studied yet. It is not sure whether the liver dysfunction affects the diagnostic and prognostic value of serum PCT levels.

In patients with acute liver failure, the usefulness of PCT-level determination remains controversial. Recent studies have shown a potential diagnostic benefit of PCT as a marker of infection in chronic liver diseases. In both groups there is still no consensus on the optimal cut-off value of PCT levels in order to exclude infection. In patients with liver disease, the serum PCT levels should be interpreted with caution, taking into consideration other factors affecting the PCT threshold.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2018, tom 50, nr 3, 231–235

Key words: sepsis, procalcitonin, liver dysfunction, hepatocytes

Słowa kluczowe: sepsa, prokalcytonina, niewydolność wątroby, hepatocyty

Prokalcytonina (PCT) jest prekursorem hormonu kalcytoniny, wytwarzanym przez komórki C tarczycy. Podczas zakażenia bakteryjnego, w wyniku oddziaływania toksyn bakteryjnych (LPS, *lipopolisacharides*) oraz cytokin prozapalnych (TNF- α [*tumor necrosis factor alpha*], IL-1 β [*interleukine*]) dochodzi do indukcji ekspresji genów *CALC-1* i *CTmRNA* w komórkach neuroendokrynych wątroby, płuc, jelit, trzustki, mózgu, nerek, w adipocytach oraz komórkach krwi obwodowej (monocyty, limfocyty i granulocyty), co prowadzi do zwiększenia stężenia PCT w surowicy [1]. Do narządów i tkanek wytwarzających największą ilość PCT należą kolejno: wątroba, nerki, adipocyty, jajniki, pęcherz moczowy i nadnercza [2].

Zwiększenie stężenia PCT w surowicy jest uważane za wczesny i czuły marker pozwalający na rozpoznanie zakażenia i sepsy [3]. Prokalcytonina jest wczesnym wskaźnikiem różnicującym zespół uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) i sepsę u chorych krytycznie [4]. W populacji zdrowych dorosłych stężenie PCT jest małe i wynosi $< 0,05 \text{ ng ml}^{-1}$ [5]. Stężenie PCT $\leq 0,2 \text{ ng ml}^{-1}$ pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć sepsę [6]. Zwiększenie stężenia PCT rozpoczyna się w ciągu 2 godzin od zadziałania czynnika uszkodzającego, ze szczytem w 14. godzinie, i pozytywnie koreluje z ciężkością zakażenia [7]. Najbardziej wyrażone zwiększenie stężenia PCT obserwuje się w zakażeniach bakteryjnych i niektórych

zakażeniach pasożytniczych (np. w malarii), ale duże stężenia PCT nie wykluczają obecności zakażenia wirusowego. W zakażeniach grzybiczych stężenie PCT w surowicy na ogół jest mniejsze niż w zakażeniach bakteryjnych [8].

Poza zakażeniem, zwiększenie stężenia PCT w surowicy jest także obserwowane w przypadku zabiegów operacyjnych, urazów, oparzeń, ostrego zapalenia trzustki, guzów neuroendokrynnych oraz w ostrym uszkodzeniu nerek, ostrej niewydolności wątroby i w zespole niewydolności wielonarządowej (MODS, *multiorgan dysfunction syndrome*) [9].

Wątroba odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu. Niewydolność wątroby, będąca składową MODS wklającego sepsę/wstrząs septyczny, ma istotny wpływ na śmiertelność chorych. W przebiegu sepsy wątroba odgrywa główną rolę w procesie oczyszczania krwi z bakterii i LPS, jest także źródłem mediatorów prozapalnych [10].

W zależności od wyjściowej funkcji narządu niewydolność wątroby wywołana sepsą (SALD, *sepsis-associated liver dysfunction*) przebiega jako proces ostry lub zaostrzenie przewlekłej niewydolności wątroby (AoCLF, *acute on chronic liver failure*). Częstość występowania SALD jest trudna do oszacowania ze względu na brak jednolitej definicji. W odniesieniu do wytycznych *Surviving Sepsis Campaign* 2016 rozpoznanie niewydolności wątroby w przebiegu sepsy stawia się na podstawie zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy $> 2 \text{ mg dl}^{-1}$ ($34,2 \text{ } \mu\text{mol l}^{-1}$) oraz wystąpienia zaburzeń krzepnięcia ze zwiększeniem INR $> 1,5$ [11]. Stężenie bilirubiny nie jest jednak idealnym markerem, ponieważ nie pozwala na odróżnienie ostrej niewydolności wątroby od uprzednio istniejącej dysfunkcji narządu. Szacuje się, że stężenie bilirubiny przekracza 2 mg dl^{-1} w ciągu pierwszych 48 godzin u 10,9% chorych nowo przyjętych na oddział intensywnej terapii (OIT) [12].

Do postaci klinicznych SALD należą między innymi niedotlenieniowe zapalenie wątroby (*hypoxic hepatitis*) oraz cholestaza indukowana sepsą (*sepsis-induced cholestasis*) [13]. Niewydolność wątroby może się objawiać skąką krwotoczną związaną z zaburzeniami syntezy czynników krzepnięcia, a także zaburzeniami świadomości związanymi z upośledzeniem funkcji detoksykacyjnej narządu. Encefalopatia wątrobowa jest jednak trudna do rozpoznania w ramach OIT ze względu na stosowaną na oddziale analgesodację oraz niestandardowe oznaczanie stężenia amoniaku w surowicy.

Wpływ funkcji wątroby na stężenie PCT nie został do tej pory poznany i nie jest jasne, czy dysfunkcja tego narządu wpływa na przydatność zastosowania PCT w diagnostyce zakażeń.

Celem artykułu jest podsumowanie wiedzy dotyczącej użyteczności PCT w diagnostyce zakażeń u chorych z różnymi postaciami niewydolności wątroby oraz przegląd doniesień o potencjalnie toksycznym wpływie PCT na funkcję hepatocytów.

PCT JAKO TOKSYCZNY BIOMARKER UPOŚLEDZAJĄCY FUNKCJĘ HEPATOCYTÓW — DR JEKYLL CZY MR HYDE?

Istnieją doniesienia, według których PCT postrzegana do tej pory jako „złoty standard” w diagnostyce sepsy, okazuje się dodatkowym czynnikiem potęgującym odpowiedź zapalną organizmu. Doświadczenia na modelu zwierzęcym wykazały działanie toksyczne PCT. Nie jest ona czynnikiem prozapalnym, ale może wykazywać działanie nasilające proces zapalny [14]. Dodatkowo, zaburzenia migracji neutrofilów w sepsie wywołane obecnością licznych mediatorów zapalnych (lipoksyny, cytokiny, tlenek azotu, tlenek węgla) mogą być także częściowo spowodowane zwiększeniem stężenia PCT w surowicy [15, 16]. Prokalcytonina wzmacnia ekspresję syntazy tlenku azotu (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*), pierwotnie indukowanej przez TNF- α i IFN γ (*interferone gamma*) w obecności LPS, a przez to między innymi nasila naczyniorozszerzające działanie tlenku azotu [17]. W większych stężeniach PCT osłabia również aktywność fagocytarną i grzybobójczą neutrofilów [18].

Prokalcytonina, będąca czynnikiem aktywującym chemotaksję monocytów do źródła zakażenia, w obecności dodatkowych czynników zapalnych upośledza ten proces [19]. Zwiększenie stężenia PCT u pacjentów z sepsą, poprzez upośledzenie aktywacji limfocytów T i hamowanie nadmiernej aktywności procesu zapalnego może się przyczyniać do osłabienia swoistej odporności komórkowej [20].

Podjeżdza się, że PCT może być także kolejnym czynnikiem upośledzającym funkcję hepatocytów. Sauer i wsp. [21] w badaniach przeprowadzonych na linii komórkowej ludzkich hepatocytów w warunkach *in vitro* udowodnili, że PCT bezpośrednio upośledza funkcję hepatocytów i wywiera efekt cytotoksyczny. Przez 72 godziny hepatocyty były poddawane działaniu PCT w rosnących stężeniach od 0,01 do 50 ng ml $^{-1}$ lub roztworu 0,9% NaCl buforowanego fosforanami jako kontroli negatywnej, a także paracetamolu — jako kontroli pozytywnej. Hepatocyty oceniano pod względem zdolności do proliferacji i aktywności metabolicznej opisywanej jako zdolność do syntezy albumin oraz pod względem funkcji detoksykacyjnej cytochromu P450 1A2.

Prokalcytonina proporcjonalnie w każdym z zastosowanych stężeń wpływała na proliferację i metabolizm hepatocytów. Synteza albumin była upośledzona już przy stężeniu PCT 0,01 ng ml $^{-1}$. Martwica hepatocytów występowała przy stężeniu PCT wynoszącym 0,25 ng ml $^{-1}$. Stężenie PCT 2,5 ng ml $^{-1}$ w istotny sposób upośledzało zdolność detoksykacyjną cytochromu P450 1A2 oraz hamowało proliferację hepatocytów. Stężenie enzymu wewnątrzkomórkowego — dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactic dehydrogenase*) w supernatancie (płyn nad osadem) zwiększało się w wyniku lizy hepatocytów proporcjonalnie do stężenia zawartej w roztworze PCT, zaczynając od 0,25 ng ml $^{-1}$. Efekt biolo-

giczny PCT powodujący uwolnienie LDH porównywalny do toksycznego działania paracetamolu obserwowano przy stężeniu PCT wynoszącym $2,5 \text{ ng ml}^{-1}$. Dopiero stężenia PCT powyżej 50 ng ml^{-1} wpływały na proliferację i metabolizm hepatocytów podobnie do toksycznego działania paracetamolu. Patomechanizm uszkodzenia hepatocytów przez PCT nie jest jeszcze poznany i wymaga dalszych badań w warunkach *in vivo* [21].

OSTRA NIWYDOLNOŚĆ WĄTROBY

W Europie ostro niewydolność wątroby (ALF, *acute liver failure*) jest rzadką chorobą występującą z częstością 1–8 przypadków na 1 mln mieszkańców [22]. Częstość występowania ALF w Polsce jest nieznana. Do jej najczęstszych przyczyn należą leki (paracetamol, izoniazyd, sulfonamidy, zioła chińskie) i wirusy hepatotropowe (WZW typu B, D, A, CSV, HSV, EBV). W Polsce nadal częstą przyczyną ALF jest zatrucie muchomorem sromotnikowym [23].

Rozpoznanie zakażenia u chorych z ostrą niewydolnością wątroby jest problematyczne, ponieważ objawy SIRS występują zarówno w zakażeniu, jak i w ALF. Aktualny stan wiedzy i pojedyncze doniesienia naukowe nie pozwalają jednoznacznie ocenić przydatności PCT jako narzędzia diagnostycznego przydatnego w rozpoznawaniu zakażenia i sepsy u chorych z ALF.

Sugihara i wsp. [24] w badaniu przeprowadzonym u chorych z ostrym zapaleniem wątroby wykazali, że stężenie PCT w surowicy tych, którzy rozwinęli ALF, było większe niż u chorych bez ALF, mimo że w żadnej z grup nie rozpoznano zakażenia. Patomechanizm zwiększenia stężenia PCT w surowicy tych chorych jest nieznany. Podejrzewa się, że istnieją co najmniej dwie przyczyny odpowiedzialne za ten fenomen. Pierwszą może być zwiększenie stężenia PCT w odpowiedzi na translokację bakteryjną wraz z następującą w jej efekcie endotoksemią i SIRS [24,25]. Za drugą przyczynę uznaje się indukowanie zwiększenia stężenia PCT obecnością cytokin prozapalnych. Następnie PCT potęguje dalsze zwiększanie swojego stężenia w mechanizmie dodatniego sprzężenia zwrotnego [26].

Ostre alkoholowe uszkodzenie wątroby i ostre wirusowe zapalenie wątroby rozwijające się na podłożu marskości wątroby bądź ostrego włóknienia miększu wątroby powodują zwiększenie stężenia PCT w surowicy powyżej $0,5 \text{ ng ml}^{-1}$ niezależnie od współwystępowania zakażenia. W wymienionych sytuacjach klinicznych konieczna jest rewalidacja wartości progowych stężenia PCT, które będą czułe i swoiste w rozpoznawaniu zakażenia u chorych z ALF [27, 28].

U pacjentów z ALF wywołaną przedawkowaniem paracetamolu, zwiększenie stężenia PCT jest najprawdopodobniej związane z reakcją zapalną w odpowiedzi na ostrą martwicę hepatocytów, co dyskwalifikuje PCT jako

pojedynczy marker pomocny w diagnostyce zakażeń w tej grupie chorych [29]. U chorych z ALF wywołanym przedawkowaniem paracetamolu Mallet i wsp. [30] zaobserwowali natomiast dodatnią korelację pomiędzy wystąpieniem zakażenia a zwiększeniem stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy oraz leukocytozy u chorych z ALF wywołanym przedawkowaniem paracetamolu. Wyniki tego badania sugerują użyteczność oznaczania stężenia CRP w surowicy chorych z ALF przy przyjęciu na OIT.

Aktualnie dostępna literatura nie porusza użyteczności i przyczyn zwiększenia PCT w ALF wywołanej zatruciem muchomorem sromotnikowym.

PRZEWLEKŁA CHOROBA WĄTROBY

Marskość wątroby stanowi końcowe stadium wielu przewlekłych chorób wątroby (CLF, *chronic liver failure*). W następstwie uogólnionego i długotrwałego uszkodzenia wątroby dochodzi do zmian w dotychczas prawidłowej strukturze narządu. Do najczęstszych przyczyn marskości wątroby w dorosłej polskiej populacji należą: alkoholowa choroba wątroby, wirusowe zapalenie wątroby typu B, C, D, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i choroby metaboliczne [31].

Wodobrzusze, będące najczęstszym powikłaniem zaawansowanej marskości wątroby, może być powikłane samoistnym bakteryjnym zapaleniem otrzewnej (SBP, *spontaneous bacterial peritonitis*). Występuje ono u 10–30% chorych z wodobrzuszem i jest najczęstszym typem zakażenia u tych chorych [31]. Występowanie przedwątrobowego nadciśnienia wrotnego w marskości wątroby, mimo braku współistniejącego zakażenia, wywołuje zmiany stężeń osoczowych i tkankowych (wątroba, jelita) cytokin pro- i przeciwzapalnych. Jest to jedna z przyczyn występowania przewlekłego stanu zapalnego u tych chorych [32]. Prokalcytonina może być pomocna we wczesnym rozpoznaniu SBP, a jej stężenie w surowicy wykazuje korelację z liczbą leukocytów w płynie puchlinowym. Zastosowanie połączenia tych dwóch parametrów pozwala na wczesne rozpoznanie SBP [33, 34]. Ponadto połączenie stężenia PCT w surowicy z liczbą leukocytów i płytek krwi może być użyteczne jako marker zakażenia w grupie chorych z marskością wątroby [34].

Qu i wsp. [35] wykazali przydatność oznaczania stężenia PCT w diagnostyce zakażeń u chorych na CLF. Autorzy, niezależnie od ciężkości choroby wątroby, zaobserwowali znaczące zwiększenie stężenia PCT w surowicy oraz wzrost odsetka procentowego neutrofilów. Stężenie PCT wykazywało dodatnią korelację ze stężeniem bilirubiny całkowitej w surowicy (TBL, *total bilirubin level*) oraz słabą dodatnią korelację ze wskaźnikiem MELD (*Model of End-stage Liver Disease*) i INR. Wyniki te sugerują, że stężenie PCT wykluczające zakażenie powinno być określane w odniesieniu do TBL. W przypadku CLF wyniki badań z ostatnich lat wykazały

użyteczność oznaczania stężenia PCT w surowicy w diagnostyce zakażeń. Nie ma jednak zgodności co do ustalenia optymalnego punktu odcięcia stężenia PCT w celu jednoznacznego wykluczenia zakażenia w tej grupie chorych [27, 35–37]. Czującym markerem potwierdzającym obecność zakażenia u chorych z marskością wątroby jest CRP będące także czynnikiem predykcyjnym pozwalającym wysunąć podejrzenie występowania infekcji u chorych bez objawów zakażenia [37].

PODSUMOWANIE

Duże stężenia PCT w sepsie mogą się przyczyniać do martwicy hepatocytów, a tym samym do uszkodzenia wątroby. Prokalcytonina może więc być dodatkowym czynnikiem nakładającym się na toksyczne działanie mediatorów odpowiedzi zapalnej oraz na niedokrwienie narządu wywołane wstrząsem. Prowadzi to do rozwoju MODS i dramatycznego zwiększenia śmiertelności chorych w przebiegu sepsy/wstrząsu septycznego. Patogeneza uszkodzenia wątroby przez duże stężenia PCT nie jest jeszcze poznana. Do tej pory przeprowadzono jedynie badania doświadczalne na liniach hepatocytów w warunkach *in vitro*, które wymagają potwierdzenia w badaniach i obserwacjach w warunkach *in vivo*.

Oznaczanie stężenia PCT w chorobach wątroby nie zawsze jest użytecznym narzędziem w diagnostyce zakażeń, zwłaszcza w przypadku ostrej niewydolności wątroby wywołanej przedawkowaniem paracetamolu. Z tego powodu w przypadku chorób wątroby należy z dużą ostrożnością interpretować stężenie PCT w surowicy jako marker zakażenia.

PODZIĘKOWANIA

1. Źródło finansowania — brak.
2. Konflikt interesów — brak.

Piśmiennictwo:

1. Müller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-*r* gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(1): 396–404, doi: [10.1210/jcem.86.1.7089](https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7089), indexed in Pubmed: [11232031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11232031/).
2. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm Metab Res.* 2003; 35(5): 290–295, doi: [10.1055/s-2003-41304](https://doi.org/10.1055/s-2003-41304), indexed in Pubmed: [12915998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915998/).
3. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375(9713): 463–474, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61879-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1), indexed in Pubmed: [20097417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20097417/).
4. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, et al. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract.* 2011; 2011: 594645, doi: [10.1155/2011/594645](https://doi.org/10.1155/2011/594645), indexed in Pubmed: [21687569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21687569/).
5. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, et al. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab.* 2002; 48(5-6): 263–270, indexed in Pubmed: [12071576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12071576/).
6. Maruna P, Nedelniková K, Gürllich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000; 49 Suppl 1: S57–S61, indexed in Pubmed: [10984072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10984072/).

7. Dymicka-Piekarska V, Wasiluk A. Procalcitonin (PCT), contemporary indicator of infection and inflammation. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2015; 69: 723–728, doi: [10.5604/17322693.1158796](https://doi.org/10.5604/17322693.1158796).
8. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66 Suppl 2: ii33–ii40, doi: [10.1093/jac/dkq523](https://doi.org/10.1093/jac/dkq523), indexed in Pubmed: [21398306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398306/).
9. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med.* 2014; 34(4): 263–273, doi: [10.3343/alm.2014.34.4.263](https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.4.263), indexed in Pubmed: [24982830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982830/).
10. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology.* 2007; 45(1): 230–241, doi: [10.1002/hep.21480](https://doi.org/10.1002/hep.21480), indexed in Pubmed: [17187426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17187426/).
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3): 304–377, doi: [10.1007/s00134-017-4683-6](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6), indexed in Pubmed: [28101605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28101605/).
12. Kramer L, Jordan B, Druml W, et al. Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients — a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2007; 35(4): 1099–1104, doi: [10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0), indexed in Pubmed: [17334250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17334250/).
13. Nessler N, Launey Y, Aninat C, et al. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care.* 2012; 16(5): 235, doi: [10.1186/cc11381](https://doi.org/10.1186/cc11381), indexed in Pubmed: [23134597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134597/).
14. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2010; 159(2): 253–264, doi: [10.1111/j.1476-5381.2009.00433.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00433.x), indexed in Pubmed: [20002097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002097/).
15. Egger G, Aigner R, Glasner A, et al. Blood polymorphonuclear leukocyte migration as a predictive marker for infections in severe trauma: comparison with various inflammation parameters. *Intensive Care Med.* 2004; 30(2): 331–334, doi: [10.1007/s00134-003-2111-6](https://doi.org/10.1007/s00134-003-2111-6), indexed in Pubmed: [14727016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14727016/).
16. Alves-Filho JC, de Freitas A, Spiller F, et al. The role of neutrophils in severe sepsis. *Shock.* 2008; 30 Suppl 1: 3–9, doi: [10.1097/SHK.0b013e3181818466](https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181818466), indexed in Pubmed: [18704017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18704017/).
17. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, et al. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* 2002; 30(9): 2091–2095, doi: [10.1097/01.CCM.0000025215.25664.AD](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000025215.25664.AD), indexed in Pubmed: [12352046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12352046/).
18. Pinciková T, Bucová M, Slobodníková L. Influence of recombinant human procalcitonin on phagocytic and candidacidal ability of polymorphonuclear leukocytes and on killing mechanisms of serum and blood against bacteria *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Vnitr Lek.* 2005; 51(12): 1365–1370, indexed in Pubmed: [16430103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16430103/).
19. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med.* 2002; 30(5): 1112–1117, indexed in Pubmed: [12006810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006810/).
20. Bucova M, Zahorec R, Buc M. Immunomodulatory effect of recombinant human procalcitonin on mitogenic activity of lymphocytes. *Eur J Immunol.* 2006; 31: 87–93.
21. Sauer M, Doß S, Ehler J, et al. Procalcitonin impairs liver cell viability and function in vitro: a potential new mechanism of liver dysfunction and failure during sepsis? *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 6130725, doi: [10.1155/2017/6130725](https://doi.org/10.1155/2017/6130725), indexed in Pubmed: [28255555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255555/).
22. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure. *The Lancet.* 2010; 376(9736): 190–201, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60274-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60274-7).
23. Habiator A. Ostria niewydolność wątroby. *Postępy Nauk Medycznych.* 2014; 27: 24–30.
24. Sugihara T, Koda M, Okamoto T, et al. Serum procalcitonin in patients with acute liver failure. *Yonago Acta Med.* 2017; 60(1): 40–46, indexed in Pubmed: [28331420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28331420/).
25. Mallet M, Tripon S, Thabut D, et al. Elevated levels of procalcitonin during acute liver failure are not associated with sepsis or worth outcome. *J Hepatol.* 2016; 64(2): S308–S309, doi: [10.1016/S0168-8278\(16\)00407-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)00407-4).
26. Whang KT, Vath SD, Becker KL, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock.* 1999; 12(4): 268–273, indexed in Pubmed: [10509628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10509628/).
27. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18(5): 525–530, indexed in Pubmed: [16607149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607149/).
28. Mallet M, Haq M, Tripon S, et al. Elevated procalcitonin is associated with bacterial infection during acute liver failure only when unrelated to acetaminophen intoxication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;

- 29(7): 811–816, doi: [10.1097/MEG.0000000000000862](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000862), indexed in Pubmed: [28272093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272093/).
29. Rule JA, Hynan LS, Attar N, et al. Acute liver failure study group. procalcitonin identifies cell injury, not bacterial infection, in acute liver failure. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138566, doi: [10.1371/journal.pone.0138566](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138566), indexed in Pubmed: [26393924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26393924/).
30. Mallet M, Haq M, Tripon S, et al. Elevated procalcitonin is associated with bacterial infection during acute liver failure only when unrelated to acetaminophen intoxication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29(7): 811–816, doi: [10.1097/MEG.0000000000000862](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000862), indexed in Pubmed: [28272093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272093/).
31. Wawrzynowicz-Syczewska M. Marskość wątroby. In: Szczeklik A, Gajewski P. ed. *Interna Szczeklika. Mały podręcznik*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014/2015 : 623–627.
32. Palma MD, Aller MA, Vara E, et al. Portal hypertension produces an evolutive hepato-intestinal pro- and anti-inflammatory response in the rat. *Cytokine*. 2005; 31(3): 213–226, doi: [10.1016/j.cyto.2005.04.008](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2005.04.008), indexed in Pubmed: [15950486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950486/).
33. Wu H, Chen L, Sun Y, et al. The role of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced liver cirrhosis. *Pak J Med Sci*. 2016; 32(6): 1484–1488, doi: [10.12669/pjms.326.10995](https://doi.org/10.12669/pjms.326.10995), indexed in Pubmed: [28083050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28083050/).
34. Cai ZH, Fan CL, Zheng JF, et al. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 55, doi: [10.1186/s12879-015-0776-4](https://doi.org/10.1186/s12879-015-0776-4), indexed in Pubmed: [25887691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25887691/).
35. Qu J, Feng P, Luo Y, et al. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: a retrospective analysis of 324 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(30): e4270, doi: [10.1097/MD.0000000000004270](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004270), indexed in Pubmed: [27472699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27472699/).
36. Cekin Y, Cekin AH, Duman A, et al. The role of serum procalcitonin levels in predicting ascitic fluid infection in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients. *Int J Med Sci*. 2013; 10(10): 1367–1374, doi: [10.7150/ijms.6014](https://doi.org/10.7150/ijms.6014), indexed in Pubmed: [23983598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23983598/).
37. Attar BM, Moore CM, George M, et al. Procalcitonin, and cytokines document a dynamic inflammatory state in non-infected cirrhotic patients with ascites. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(9): 2374–2382, doi: [10.3748/wjg.v20.i9.2374](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2374), indexed in Pubmed: [24605035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24605035/).

Adres do korespondencji:

Ewa Woźnica,
Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
USK we Wrocławiu
Borowska 213, 50–556 Wrocław
e-mail: ewa.anna.woznica@gmail.com

Przyjęto: 16.11.2017 r.
Zaakceptowano: 30.04.2018 r.