

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Rafał Nazimek

**Prokalcytonina jako wczesny i nieinwazyjny marker powikłań
płucnych u chorych z ciężkimi i mnogimi obrażeniami ciała**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. med. Leszek Brongel

Pracę wykonano w II Katedrze Chirurgii Ogólnej Collegium
Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Danuta Karcz

Kraków, 2008

Serdecznie dziękuję:

- **mojemu promotorowi Panu dr hab. med. Leszkowi Brongelowi za pomoc,**
- **Pani prof. dr hab. med. Danucie Karcz za życzliwość i cenne uwagi,**
- **moje żonie Monice, córce Idze oraz moim rodzicom za zrozumienie i wsparcie.**

Spis treści (strony)

1. Wstęp (4)

1.1 Mnogie i wielonarządowe obrażenia ciała – MOC (4)

1.2 Skale służące ocenie chorych po urazach (9)

1.3 Prokalcytonina - PCT (14)

2. Cele pracy (19)

3. Materiał i metody (20)

3.1 Materiał (20)

3.2 Metody badawcze (20)

3.2.1 Metodyka badań biochemicznych (23)

3.2.1.1 Oznaczanie parametrów biochemicznych i enzymatycznych w surowicy (23)

3.2.2 Metodyka rozpoznawania powikłań w przebiegu MOC: ALI i ARDS (25)

3.2.3 Metody statystyczne (26)

4. Wyniki (30)

4.1 Porównanie grup chorych (30)

4.2 Wartości parametrów biochemicznych i enzymatycznych (33)

4.3 Powikłania (35)

5. Omówienie (62)

6. Wnioski (79)

7. Streszczenie w języku polskim (81)

8. Streszczenie w języku angielskim (84)

9. Indeks skrótów (87)

10. Piśmiennictwo (89)

1. Wstęp

We współczesnym świecie stały rozwój cywilizacyjny niesie ze sobą wiele udogodnień życia, ale także związany jest ze stałym wzrostem ilości i ciężkości urazów, a w tym ciężkich, mnogich i wielonarządowych obrażeń ciała. Według obecnie obowiązującej definicji, sformułowanej przez profesora Jerzego Lipińskiego, za mnogie obrażenie ciała uznaje się uszkodzenie co najmniej dwóch różnych okolic ciała, przy czym każde z nich oddzielnie wymaga hospitalizacji [8, 9, 43]. Obrażenia wielonarządowe natomiast to uszkodzenia wielu narządów, w jednej lub kilku okolicach ciała. Grupy te częściowo się pokrywają, ale nie definiują w sposób zadawalający obrażeń ciężkich. Te udaje się wyodrębnić przy pomocy szeregu skal liczbowych. Wszystkie one jednak mają pewne wady. Czy jest inny sposób niż skala, by próbować ustalić stopień zagrożenia życia chorego po ciężkim wypadku?

1.1 Mnogie i wielonarządowe obrażenia ciała (MOC)

Urazy i ich następstwa pozostają, z uwagi na wciąż rosnącą ich liczbę i ciężkość, jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. W grupie ludzi dorosłych poniżej 45 roku życia stanowią pierwszą co do częstości przyczynę zgonów, podobnie u dzieci powyżej pierwszego roku życia, a w całej populacji znajdują się na trzecim miejscu po chorobach układu krążenia i nowotworach [2, 8, 9, 43, 44]. Ciągły wzrost liczby coraz szybszych środków transportu, rosnące aglomeracje miejskie oraz tereny rolnicze, jak również starzenie się społeczeństw, niosące ze sobą większe narażenie na różnego rodzaju urazy, przy współistniejącej gorszej „tolerancji” ich skutków, powodują, iż na całym świecie, a także w Polsce, zapadalność i śmiertelność związane z urazami, a szczególnie z mnogimi obrażeniami ciała, stale wzrastają [2, 8, 9]. W oddziałach ratownictwa medycznego, nagłe interwencje wynikające z przyczyn urazowych stanowią 30 do 50% przypadków. Dla bardziej precyzyjnego określenia ciężkości obrażeń często używana jest konkretna, liczbowa wartość jednej z popularnych anatomicznych skal (zazwyczaj system AIS – ISS, tj. *Abbreviated Injury Scale – Injury Severity Score* [13, 45], lub w Polsce, niekiedy LSO, tj. Liczbowa Skala

Obrażeń), której przekroczenie pozwala zakwalifikować chorego do grupy ciężkich obrażeń ciała [8, 9]. Mnogie obrażenia ciała, biorąc pod uwagę wszystkie przyczyny hospitalizacji z powodu urazów, stanowią 10 do 20% przypadków. W Polsce są one głównie skutkiem wypadków drogowych (70% przypadków) i upadków z wysokości (20% przypadków). Dla porównania, w USA jedną z głównych przyczyn ciężkich obrażeń ciała są postrzały z broni palnej. Zapadalność szacunkowo oceniana jest w Polsce na 100 przypadków na 100 tysięcy ludności na rok [8, 9].

Mnogie obrażenia ciała nie są prostą sumą doznanych obrażeń. Stanowią one złożony problem medyczny, często wywołujący stan bezpośredniego zagrożenia życia, wymagający nierzadko natychmiastowego, limitowanego czasem, działania zarówno na etapie diagnostyki, jak i leczenia. Objawy nakładających się na siebie obrażeń różnych okolic ciała, sprawiające same w sobie nie lada trudności diagnostyczne, dodatkowo skomplikowane bywają faktem nadużycia alkoholu lub narkotyków. Innym czynnikiem ryzyka jest towarzyszący zwykle działaniom ratunkowym pośpiech, który rodzi zagrożenie popełnienia błędu.

Większość chorych z mnogimi obrażeniami ciała stanowią ludzie młodzi – średnia wieku w tej grupie wynosi ok. 42 lata. Znacznie częściej (około dwukrotnie) obrażeniom mnogim ulegają mężczyźni. Śmiertelność w MOC, mimo intensywnego rozwoju nowych technik diagnostycznych i leczniczych, nadal wynosi w różnych ośrodkach od 10 do 15%, a nawet 25% [2, 8, 9, 15]. Leczenie chorych z mnogimi obrażeniami ciała wymaga współdziałania wielu specjalistów różnych dziedzin – m.in. chirurga, ortopedy, anestezjologa, neurochirurga, nierzadko urologa, okulisty, chirurga plastycznego i innych [44, 59]. Każdy proces leczniczy wymaga zazwyczaj uzupełnienia długotrwałą rehabilitacją.

O ile poprawa w zakresie ratownictwa medycznego, doraźnej diagnostyki obrazowej oraz współczesnych technik operacyjnych i taktyki *damage control* przynosi wyższą przeżywalność w pierwszym okresie po urazie, o tyle później chorzy ci giną z powodu powikłań. Nic więc dziwnego, że wiele prac w ostatnich latach poświęca się na świecie problemowi tzw. choroby pourazowej, w tym metabolicznych skutków urazu [29]. W rozwiązaniu niektórych kwestii widzi się możliwość poprawy wyników

leczenia ofiar wypadków w sytuacji, gdy coraz więcej z nich przeżywa okres transportu do szpitala, jest skutecznie wyprowadzanych ze wstrząsu, efektywnie operowanych i początkowo zdaje się pomyślnie rokować. W następnych dobach i tygodniach chorzy ci giną jednak w wyniku powikłań w przebiegu rozwijającej się, ogólnoustrojowej zapalnej reakcji obronnej - SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) [3, 12], która towarzyszy wprawdzie, jak się zdaje każdemu urazowi, a klinicznie manifestuje się:

- temperaturą ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$
- przyspieszeniem akcji serca > 90 uderzeń na minutę
- przyspieszeniem częstości oddechów > 20 na minutę lub $\text{PaCO}_2 > 32$ mm Hg
- leukocytozą $> 12\ 000/\text{mm}^3$ lub $< 4\ 000\ \text{mm}^3$ lub $> 10\%$ młodych form.

Obecność już dwóch spośród tych czterech objawów u ciężko poszkodowanego po wypadku upoważnia do rozpoznania SIRS.

Jeśli SIRS i MODS (*multiorgan dysfunction syndrome*) opisują podobny proces, to można mówić, że SIRS stanowi prawidłową, obronną odpowiedź ustroju na zagrażające życiu zmiany homeostazy, zaś MODS (odpowiedź o coraz większym nasileniu) jest jego niekorzystnym, choć wciąż jeszcze odwracalnym zakończeniem. Ma on charakter postępujący i w swej najbardziej zaawansowanej postaci przynosi pełną niewydolność wielu narządów – MOF (*multiorgan failure*) [3]. Jest to tym ważniejsze, że SIRS jest odpowiedzią ustroju nie tylko na uraz, wstrząs hipowolemiczny czy resuscytację, ale też na szereg innych stanów chirurgicznych, jak zakażenie czy niedokrwienie [55]. Nie dysponując zbyt wieloma możliwościami leczenia rozwiniętej MOF możemy jedynie starać się jej zapobiegać.

Wraz z upośledzeniem funkcji coraz większej liczby narządów czy układów rokowanie pogarsza się. Monitorowanie stopnia nasilenia MODS, wg różnych autorów, obejmuje parametry świadczące o funkcji narządu lub układu. Najczęściej wymienia się tu:

- dla układu oddechowego stosunek PO_2 do FiO_2 określający zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej i konieczność sztucznej wentylacji [3],

- dla układu sercowo – naczyniowego tętno, ciśnienie krwi, pH, konieczność stosowania amin presyjnych,
- dla centralnego systemu nerwowego wartość skali śpiączki – *Glasgow Coma Scale*,
- dla nerek poziom kreatyniny [17, 34],
- dla wątroby poziom bilirubiny,
- dla układu krzepnięcia liczbę płytek krwi.

Najczęstszymi w przebiegu choroby pourazowej są powikłania płucne, spośród których najgroźniejsze to ALI (*Acute Lung Injury*) i ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*). Przyczyny wystąpienia ALI dzieli się na bezpośrednie (np. stłuczenie płuca) i pośrednie, tj. rozwijające się na przykład w przebiegu leczenia ciężkiego urazu zlokalizowanego poza klatką piersiową. Uważa się też, że ARDS jest najcięższą formą ALI. W pełni rozwinięty ARDS (tj. u chorych leczonych co najmniej przez kilka dni) może prowadzić do śmierci z powodu nieodwracalnych zmian w samych płucach (zespół błon szklistych dorosłych) lub z powodu następowego rozwinięcia się zespołu zaburzeń funkcji wielu narządów (MODS).

Moore, Sauaia i ich współpracownicy uważają, że ciężkie, rozległe uszkodzenia tkanek miękkich i kości, a także innych narządów, są najważniejszym elementem decydującym o nasileniu SIRS. Ich zdaniem każdy z używanych tu wskaźników (ISS, GCS, skale narządowe i in.), jakkolwiek skorelowane są one z częstością wystąpienia MOF, ma pewne wady, które wymagają usunięcia. Inne czynniki ryzyka to dalsze niezbędne zabiegi operacyjne, obecność wstrząsu hipowolemicznego i związana z nim konieczność masywnych przetoczeń krwi oraz intensywnej resuscytacji krążeniowo – oddechowej. Kliniczne objawy wstrząsu (ciśnienie tętnicze krwi, tętno, diureza, częstość oddechu) są pod tym względem mniej pewne, lepiej rolę rokowniczą spełniają pomiar konsumpcji tlenu (DO_2), deficyt dwuwęglanów (BE) i poziom mleczanów (LDH). Dodatkowe czynniki ryzyka to wiek pacjenta, wcześniej istniejące choroby i in.

Zbyt ciężki uraz stanowi „pierwszy cios”. Odpowiedź obronna ustroju na uraz, wstrząs i resuscytację obejmuje uwolnienie szeregu mediatorów zapalenia, które początkowo rozpoczynają proces naprawy. Nawet jednak w lżejszych przypadkach może nastąpić "drugi cios", którym bywa nieadekwatne lub niewłaściwe leczenie (np.

dalsze niepotrzebne, lub w niewłaściwym czasie wykonane operacje), a przede wszystkim zakażenie. Najważniejsze z przyczyn drugiego ciosu zebrano jako 5 „I”:
illness, injury, infection, inflammation, ischaemia, z czasem dodając następne, takie jak *immune reactions, iatrogenic factors, intoxication*, czy czynniki idiopatyczne [8, 9, 28]. Łamią one zestrojoną, wieloczynnikową reakcję ustroju - SIRS. Rozlane zaburzenia mikrokrażenia prowadzą do upośledzenia funkcji komórki. Wtórne, ciężkie defekty immunologiczne pogłębiają powikłania septyczne i prowadzą do procesów autodestrukcyjnych.

Teoria ta jest obecnie coraz bardziej powszechnie akceptowana. Tak więc, niezależnie od różnych sposobów monitorowania ciężkości samego urazu, możliwie najwcześniejsze wykrycie rozwijających się powikłań płucnych czy infekcji staje się sprawą o podstawowym znaczeniu.

Należy podkreślić, że brak jednak pewności, może z wyjątkiem interleukiny 6, co do prawdziwej natury mediatorów, a także ich antagonistów [20, 26, 27, 53]. Nadal nie dowiedziono, że są one próbą obrony ustroju, jak i że są dla niego zabójcze. Nie znaleziono też korelacji poziomów cytokin pozwalających na rokowanie o ciężkości stanu pacjenta. Wiadomo tylko, że w pierwszych minutach po "urazie" (zakażenie, uraz mechaniczny, oparzenie itd.) dochodzi do wzrostu poziomu IL-1 β i TNF α , a one z kolei uruchamiają kolejne procesy kaskadowe.

W podsumowaniu można powiedzieć, że aktualny stan wiedzy o reakcji obronnej ustroju na uraz pozwala na stwierdzenie, iż jedną z najważniejszych ról gra zapobieganie i wczesne leczenie powikłań.

Skądinąd reakcja ustroju na uraz bywa też odwrotna. Po ciężkim urazie lub oparzeniu nierzadko przewagę zyskują procesy przeciwzapalne. Mamy wtedy do czynienia z relatywną immunosupresją, określaną jako zespół odpowiedzi hamującej proces zapalny (*counter-anti-inflammatory response syndrome - CARS*). Jednym z głównych wskaźników tego stanu jest interleukina 10, a choroby tacy są szczególnie narażeni na zakażenia i rozwój posocznicy. Nie ulega wątpliwości, że za zaburzenie tej delikatnej równowagi pomiędzy procesami pogłębiającymi i hamującymi odpowiadzą

ustroju na uraz może być odpowiedzialny również lekarz, a ściślej - jego decyzje terapeutyczne, zwłaszcza, że są one nadal podejmowane przy niepełnej wiedzy [10].

Usprawiedliwione jest zatem poszukiwanie metod pozwalających na jak najpewniejsze i najszybsze ustalenie ciężkości urazu, co wiąże się ze stopniem zagrożenia późniejszymi powikłaniami. Obok szeregu badań obrazowych, wykonywanych wielokrotnie, obok licznych niespecyficznych badań laboratoryjnych, obok wielu skal temu służących, parametrami krytycznymi, które w tym względzie mogą okazać się wartościowe rokowniczo, okazują się m.in. zachowania niektórych cytokin i hormonów, a wśród nich prokalcytoniny (PCT) [16, 22, 37, 40, 50, 55, 56, 63, 71, 77, 78].

1.2 Skale służące ocenie chorych po urazach

Precyzyjne określenie „ciężkości stanu” pacjenta wynikającej z toczącego się procesu chorobowego jest problemem bardzo ważnym w kontekście dalszego postępowania z chorym po urazie. Skale liczbowe, oceniające tę „ciężkość” można podzielić na trzy grupy:

- patofizjologiczne (wyliczone w oparciu o objawy kliniczne),
- anatomiczne (opierające się na klasyfikacji stopnia uszkodzenia poszczególnych narządów czy układów),
- rokownicze (dla oceny prawdopodobieństwa przeżycia pacjenta).

Skale te dodatkowo mają ważną cechę – pozwalają na porównanie zmian chorobowych oraz wyników leczenia (w tym powikłań) chorych pochodzących z różnych regionów i leczonych w różnych ośrodkach, różnymi metodami oraz w różnym czasie. Umożliwiają nie tylko prognozowanie śmierci lub kalectwa, ale również kalkulowanie poziomu i kosztów leczenia dla potrzeb służby zdrowia.

Skale patofizjologiczne opierają się o parametry kliniczne, takie jak stan przytomności, częstość tętna i oddechu, ciśnienie tętnicze krwi, czy zachowanie źrenic. Pozwalają one oceniać aktualny stan chorego, a także śledzić dynamikę i kierunek jego zmiany. W mniejszym stopniu służą do prognozowania dalszego przebiegu choroby.

Przykładem skali z tej grupy służącej do oceny chorych „urazowych” jest opracowana w 1981 r. i zmodyfikowana w 1989 r. przez Championa i współpracowników skala nazwana *Trauma Score* (TS). W zmodyfikowanej, aktualnie używanej formie – *Revised Trauma Score* (RTS) - składają się na nią trzy parametry: liczbowa wartość GCS, wartość skurczowego tętniczego ciśnienia krwi oraz częstość oddechów. Parametrom tym przypisany jest wskaźnik od 0 do 4 punktów, zależnie od stopnia odchylenia od normy. Dla potrzeb prac naukowych i bardziej skomplikowanych statystyk, dla każdego z trzech oznaczonych parametrów obliczono dodatkowo „wagę” czyli współczynnik wynikający z jego wpływu na ostateczny los chorego: (tabela 1).

Tabela 1 Revised Trauma Score (RTS) – Champion 1989

Wartość <i>Glasgow Coma Scale</i>	Skurczowe ciśnienie krwi (SBP)	Liczba oddechów [min ⁻¹] (RR)	Wartość Kodowana
13 – 15	>89	10 – 29	4
9 – 12	76 – 89	>29	3
6 – 8	50 – 75	6 – 9	2
4 – 5	1 – 49	1 – 5	1
0	0	0	0
0,9368	0,7326	0,2908	Waga

Glasgow Coma Scale jest powszechnie stosowaną skalą oceniającą stan przytomności chorego, nie tylko w przypadkach pourazowych. W skali tej określa się stan orientacji chorego i jego zdolności do rozumienia i spełniania prostych poleceń. W skali tej suma punktów wynosząca 15 świadczy o pełnej przytomności, bez żadnych zaburzeń. Poniżej 8 punktów mamy do czynienia z chorym nieprzytomnym, u którego konieczna jest intubacja i zazwyczaj interwencja neurochirurgiczna (tab. 2).

Tabela 2 Glasgow Coma Scale – Teasdale i Jennett 1974

Pkt	Otwieranie oczu	Mowa	Ruch
6			spontaniczny, odpowiedni do poleceń
5		chory zorientowany w miejscu, czasie i sytuacji	celowa lokalizacja na przykry bodziec
4	Spontaniczne	chaotyczna, ale uwaga zachowana	ucieczka na ból
3	Na głos	nieadekwatna, odpowiedzi bez związku, krzyk	zgięcie na ból
2	Na ból/na bodziec	dźwięki niezrozumiałe, pojękiwania	wyprost na ból
1	brak, lub ruchy płynające gwałtownych	żadna lub automatyzmy oralne (żucia, mlaskanie)	brak reakcji

Skale anatomiczne oceniają stopień uszkodzenia poszczególnych

układów lub narządów. Większość tych skal oparta jest na wynikach badań obrazowych. W grupie tej należy wymienić system AIS - ISS (*Abbreviated Injury Scale i Injury Severity Score*). System AIS i wyliczany dla chorych z mnogimi obrażeniami ciała ISS wyróżnia siedem okolic ciała (głowa, twarz, klatka piersiowa, jama brzuszna, kręgosłup wraz z rdzeniem kręgowym, układ ruchu oraz tzw. obrażenia ogólne). Obrażeniom przypisano liczbową wartość od 1 do 6 (tabela 3).

Tabela 3 Stopnie ciężkości obrażeń wg. Abbreviated Injury Scale

Wartość AIS	Obrażenia
1	Lekkie
2	Umiarkowane
3	Poważne (nie zagrażające bezpośrednio życiu)
4	Ciężkie (bezpośrednio zagrażające życiu)
5	Krytyczne
6	Śmiertelne

Najwyższa kategoria (o wartości 6 punktów) oznacza obrażenia, które niezależnie od podjętych działań leczniczych nieuchronnie prowadzą do zgonu chorego. Oczywiście grupa AIS dostarcza odpowiednich tabel ułatwiających odpowiednią klasyfikację uszkodzenia poszczególnych okolic ciała.

Dla klasyfikacji ciężkości mnogich obrażeń ciała stosuje się ISS (tj. *Injury Severity Score*) wyliczony jako suma kwadratów wartości AIS w trzech najcięższej poszkodowanych okolicach ciała. W najnowszej modyfikacji (NISS) sumę tę tworzą kwadraty trzech najwyższych wartości AIS dla uszkodzeń narządowych, niezależnie od okolicy ciała.

Najwyższa możliwa wartość ISS wynosi 75 punktów. Chorzy, którzy doznali chociaż jednego obrażenia ocenionego według AIS na 6 punktów, również otrzymują 75 punktów (niezależnie od ciężkości innych obrażeń).

Polskim odpowiednikiem ISS jest opracowana w 1986 r. LSO (Liczbowa Skala Obrażeń). Skala ta również wyróżnia 7 okolic ciała (głowa, klatka piersiowa, brzuch, miednica, kręgosłup, kończyny górne i dolne), dzieląc ich obrażenia na siedem stopni ciężkości od 1 do 7 punktów (tab. 4). Dla obrażeń śmiertelnych zarezerwowano wartość 10 punktów. Ciężkość obrażeń oblicza się sumując punktację uszkodzeń wszystkich

okolice ciała. Maksymalna wartość LSO wynosi obecnie 20 punktów. Należy podkreślić, iż przewagą LSO nad ISS jest to, że uwzględnia wszystkie obrażenia, co znacznie poprawia jej przydatność rokowniczą.

Tabela 4 Przykłady dla Liczbowej Skali Obrażeń (LSO)

LSO 2	LSO 3
wstrząśnienie mózgu, złamania kości czaszki bez przemieszczeń pojedyncze złamania żeber i mostka powierzchnowe obrażenia powłok jamy brzusznej, penetrujące rany krocza, pojedyncze złamania bez przerwania ciągłości obręczy uszkodzenia więzadeł i krążków kręgosłupa, złamania wyrostków poprzecznych kręgosłupa rozległe rany, uszkodzenia ścięgien i więzadeł złamania drobnych kości, skręcenia dużych stawów, amputacje palców stóp, zwichnięcia małych stawów	złamania kości czaszki z przemieszczeniem, uszkodzenia wzroku i słuchu wielomiejscowe złamania żeber, krwiak opłucnej rany przenikające powłok brzucha, stłuczenia i krwiaki narządów wewnętrznych brzucha złamania z przerwaniem ciągłości obręczy miedniczej, uszkodzenie cewki moczowej lub zewnętrznych narządów płciowych pojedyncze złamania lub zwichnięcia kręgosłupa amputacje palców II-V i inne rozległe uszkodzenia ręki, zwichnięcia dużych stawów kg, złamania ramienia, przedramienia zwichnięcia dużych stawów kończyny dolnej, złamania podudzia, złożone złamania kostek, amputacja palucha

Celem skal rokowniczych jest przewidywanie (głównie na podstawie dwóch poprzednio przedstawionych typów skal) dalszego przebiegu choroby i ostatecznego wyniku leczenia. Wymienić tu należy system TRISS (*Trauma Revised Injury Severity Score*). Skala ta stanowi połączenie skal RTS oraz ISS, dodatkowo uwzględniając wiek chorego. Przy użyciu wymienionych wyżej parametrów można obliczyć prawdopodobieństwo przeżycia (*Probability of Survival*).

Podobnie obliczany jest opracowany w 1990 roku przez grupę Champion ASCOT (tj. *A Severity Characterisation of Trauma*), w którym dodatkowo uwzględnia się umiejscowienie uszkodzeń. Obliczany jest on nie w oparciu o system AIS – ISS, lecz o jego modyfikację, tak zwany *Anatomic Profile* (wyróżniający tylko cztery okolice ciała zamiast siedmiu), jako suma wszystkich obrażeń. Współczynniki używane do obliczenia ASCOT są szczególnie przydatne dla obrażeń przenikających.

Pomimo wielu prób, nie udało się jednak dotychczas stworzyć skali, która w sposób pełny określałaby stan chorego po urazie i nie tylko.

Wielu autorów wskazuje na rokowniczą wartość zachowania się licznych parametrów biochemicznych, immunologicznych czy endokrynologicznych [1, 18, 22, 24, 36, 78]. Wśród nich wymienia się między innymi poziom mleczanów oraz niedobór

zasad (BE). Wykazano związek między wyżej wymienionymi a śmiertelnością po urazach i w przebiegu posocznicy. Seryjne oznaczanie mleczanów pozwala oddzielić chorych przeżywających od umierających. Mleczanemia osób, które przeżywają zwykle nie przekracza poziomu 4 mmol/l i obniża się o połowę w ciągu 24 godzin. U chorych, u których rokowanie jest złe, w pierwszych 12 godzinach występuje kwasica mleczanowa, tj. stężenie mleczanów jest powyżej 5 mmol/l. Poziom ten wprawdzie się zmniejsza, ale ciągle jest średnio powyżej 3 mmol/l. Należy zwrócić uwagę, że wzrost poziomu mleczanów powyżej 2 – 2,4 mmol/l może świadczyć o wielu zjawiskach, jak na przykład ostre uszkodzenie płuc (ALI) – mleczany są uwalniane z tego narządu proporcjonalnie do stopnia jego uszkodzenia lub POH (*Prolonged Ocult Hipovolemia*).

W piśmiennictwie można też odnaleźć doniesienia dotyczące zachowania się takich związków jak peptyd aktywujący profosfolipazę A2 (*Phospholipase A2 Activation Peptide* – PLAP) [24]. Obserwowano, iż jego poziom w moczu, u chorych z MOC, którzy zmarli, różni się znamienne statystycznie od poziomu tegoż, u pacjentów którzy przeżyli. Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, iż PLAP może być markerem o charakterze prognostycznym co do dalszych losów chorego po urazie.

Wymienia się także substancje biorące udział w regulacji gospodarki wapniowo – fosforanowej, a wśród nich kalcytoninę [18]. Obserwowano jej wyraźny wzrost (nawet 100 razy wyższy w stosunku do normy) u nieprzytomnych chorych z MOC w zestawieniu do chorych również z mnogimi obrażeniami ciała, ale bez utraty przytomności. Na podstawie wyżej wymienionej obserwacji, autorzy próbują tłumaczyć fakt szybszego gojenia się złamań u chorych z poważnymi obrażeniami czaszkowo – mózgowymi, choć zagadnienie to jest nadal tematem spornym, szeroko dyskutowanym i nie do końca wyjaśnionym.

1.3 Prokalcytonina (PCT)

W wyniku wielu badań naukowych i eksperymentów medycznych określono budowę oraz zachowanie się prokalcytoniny w ustroju człowieka. Nadal jednak nie wiemy nic na temat jej biologicznej roli. Ustalono, że związek ten jest glikoproteina złożoną ze 116 aminokwasów i masie cząsteczkowej około 13 kD [37, 50]. Synteza jej ma miejsce w komórkach okołopęcherzykowych (komórki C) gruczołu tarczowego i rozpoczyna się procesem transkrypcji, czyli przepisania informacji genetycznej zawartej w DNA na nośnikowy m-RNA. Kolejny etap to proces translacji, czyli przeniesienia informacji z nośnikowego m-RNA, za pośrednictwem rybosomów, na proces syntezy białka, w tym przypadku preprokalcytoniny. Preprokalcytonina zawiera sekwencję sygnałową (25 aminokwasów), która jest hydrofobowa i uczestniczy w przyłączaniu się preprokalcytoniny do powierzchni retikulum endoplazmatycznego. Tu dochodzi do odcięcia sekwencji sygnałowej przy udziale enzymu endopeptydazy i w efekcie powstaje prokalcytonina. Składa się ona z N-prokalcytoniny (koniec N- terminalny), z kalcytoniny oraz katakalcyliny [64]. Kalcytonina obustronnie sąsiaduje z aminokwasami, które są sekwencjami sygnałowymi dla konwertazy prohormonu, enzymu dokonującego proteolizy prokalcytoniny, polegającej na odcięciu dwóch sąsiadujących z kalcytoniną związków to jest N-prokalcytoniny i katakalcyliny. Ostatecznie otrzymujemy kalcytoninę, będącą aktywnym hormonalnie związkiem biorącym udział w regulacji gospodarki wapniowo – fosforanowej organizmu.

W przeciwieństwie do czasu półtrwania ($T_{1/2}$) kalcytoniny (10 minut) [5], czas półtrwania prokalcytoniny w surowicy krwi jest znacznie dłuższy i wynosi, według różnych autorów od 25 do 30 h [37]. Ponadto cechuje się ona bardzo dużą stabilnością zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* [51].

Specyficzny tor degradacji prokalcytoniny nie został jeszcze w pełni określony. Podobnie jak i inne białka osocza prawdopodobnie ulega ona proteolizie. PCT tylko w niewielkim stopniu jest wydalana przez nerki i jej poziom nie wzrasta w przypadku ich niewydolności [52].

W normalnych warunkach poziom PCT w surowicy krwi wynosi mniej niż 0,1 ng/ml, a więc poniżej wykrywalności za pomocą obecnie stosowanych wyrafinowanych i dokładnych metod, np. *immunoassay* [37, 61].

Ilość wspomnianego prohormonu gwałtownie wzrasta w sytuacji, gdy mamy do czynienia z infekcją pochodzenia bakteryjnego, pasożytniczego, czy grzybiczego. W tych przypadkach poziom prokalcytoniny może rosnąć do 100 i więcej ng/ml [4, 23, 37, 50, 60]. Nie dotyczy to infekcji pochodzenia wirusowego. Poziom PCT wzrasta podobnie w miarę nasilania się SIRS.

U pacjentów, u których wcześniej z różnych przyczyn wykonano totalną tyroidektomię, PCT jest nadal wydzielana w znacznych ilościach w przebiegu tego typu infekcji. Prokalcytonina jest wówczas prawdopodobnie produkowana przez makrofagi i monocyty znajdujące się w wątrobie, śledzionie i płucach oraz te krążące we krwi [31]. Bierze się również pod uwagę komórki neuroendokrynne (układ APUD), co jednak nie zostało do chwili obecnej jednoznacznie określone.

Charakterystyczne jest, że wzrostowi poziomowi PCT w stanach infekcyjnych nie towarzyszy wzrost poziomu kalcytoniny, ani jej aktywności hormonalnej [16].

Kinetyka PCT została określona między innymi na podstawie badań polegających na wstrzykiwaniu zdrowym osobom endotoksyny *Escherichia Coli*. Stwierdzono, że poziom PCT zaczyna wzrastać między 2 a 3 godziną po iniekcji i osiąga swój szczyt po ok. 12 godzinach. Stały poziom (*plateau*) utrzymuje się do 48 godzin, a następnie zaczyna opadać zgodnie z czasem półtrwania [16, 52].

In vivo głównym bodźcem indukującym produkcję PCT są endotoksyny bakteryjne (lipopolisacharydy - LPS) [16, 49]. Niektórzy autorzy sugerują też udział niektórych cytokin takich jak TNF alfa, czy interleukiny 6 i 8 [16, 37]. W przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że maksymalny poziom TNF alfa oraz IL-6 wykrywany jest w pierwszych 3 godzinach od początku procesu zapalnego, a więc tuż przed gwałtownym wzrostem poziomu prokalcytoniny w surowicy krwi [16].

Zauważono też, że u ludzi po wstrzyknięciu IL-2 do krwioobiegu (badanie przeprowadzono na ochotnikach) dochodzi do szybkiego wzrostu stężenia prokalcytoniny [16]. Jest prawdopodobne, że istnieją inne mediatory pośredniczące w procesie uwalniania omawianego prohormonu. W pewnych jednostkach chorobowych takich jak, np. infekcja wirusowa, czy w powikłanych przypadkach choroby Leśniowskiego - Crohna, charakteryzujących się znacznym wzrostem poziomu cytokin, nie dochodzi do wzrostu wydzielania prokalcytoniny lub też ulega ono jedynie nieznacznemu wzrostowi powyżej przyjętej normy. Stwierdzono również, że wzrost stężenia PCT w surowicy krwi występuje u pacjentów z rozległymi oparzeniami [4, 49], u chorych po ciężkich urazach (najczęściej w ciągu pierwszych 12 do 24 godzin od urazu) [12, 26, 32, 33, 35, 37, 41, 54, 58, 65, 69, 75], u których we wczesnej fazie nie stwierdza się ani klinicznych, ani biochemicznych objawów infekcji.

Istnieje ścisły związek między wzrostem poziomu prokalcytoniny a nasileniem się zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) [4, 6, 12, 19, 37, 54]. Obecnie przyjmuje się, że stężenie PCT powyżej 0,5 ng/ml zawsze oznacza obecność ostrego procesu zapalnego. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że dzięki prokalcytoninie jesteśmy w stanie ocenić nasilenie procesu zapalnego. W przebiegu SIRS o podłożu nieinfekcyjnym stężenie PCT w surowicy krwi wynosi ok. 1 ng/ml. Symptomy SIRS z jednoczesnym wykazaniem obecności infekcji świadczą o obecności sepsy. Poziom PCT w tym przypadku jest ok. 4 razy większy niż w SIRS [4, 6, 12, 33, 35]. W ciężkiej posocznicy i we wstrząsie septycznym stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi jest odpowiednio 10 i więcej niż 10 razy wyższe [3, 4, 6, 12, 33, 35]. Właściwe postępowanie, w postaci np. chirurgicznego usunięcia martwiczko zmienionych struktur tkankowych, winno mieć swoje odbicie w spadku i normalizacji poziomu prokalcytoniny. Nie zawsze jest to równoznaczne z całkowitą eliminacją drobnoustroju, lecz wskazuje na to, że infekcja w pewnym stopniu została zahamowana. Natomiast obserwowane nadal podwyższone wartości prokalcytoniny świadczą o utrzymywaniu się procesu infekcyjnego, jak też o braku skuteczności działań terapeutycznych. Taki stan jest zwykle rokowniczo dla chorego niepomyślny [37, 75].

Reasumując, cechy PCT sprawiają, iż jest ona bardzo obiecującym wczesnym markerem stanu zapalnego oraz wskaźnikiem rokowniczym w MOC, o dużej czułości (około 81%) i specyficzności (około 95%) [6, 33, 57, 60]. Zdecydowana większość dotychczasowych prac i doniesień naukowych świadczy o tym, iż oznaczanie stężenia PCT, u chorych w oddziałach chirurgicznych oraz intensywnej opieki medycznej, jest użyteczne w monitorowaniu przebiegu stanu zapalnego, jego poprawnego leczenia, jak również może być przydatne w rozpoznawaniu wczesnych powikłań np. u chorych z ciężkimi urazami [4, 6, 11, 19, 54, 57, 60].

Ciężkie mnogie i wielonarządowe obrażenia ciała wciąż stanowią duży problem diagnostyczny i leczniczy, a śmiertelność z ich powodu utrzymuje się nadal na wysokim poziomie, osiągającym od 10 do 25%. W sytuacji, gdy coraz więcej ofiar wypadków przeżywa okres transportu do szpitala, jest skutecznie wyprowadzanych ze wstrząsu i efektywnie operowanych, coraz większą rolę odgrywają tu późne powikłania urazu, w następnych bowiem dobach i tygodniach chorzy ci giną w następstwie rozwijającej się, ogólnoustrojowej zapalnej reakcji obronnej - SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), w tym na powikłania infekcyjne i płucne, w znacznej mierze zależne od ciężkości urazu. Stąd ocena tej ciężkości stanowi ważny element prognostyczny, a poszukiwanie markerów ewentualnych powikłań stwarza szansę na ich uniknięcie. Obok licznych skal liczbowych, monitorowanie podstawowych parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych pozwala bieżąco oceniać i korygować stan ciężko poszkodowanego. Najgroźniejsze powikłania płucne to ALI (*Acute Lung Injury*) i ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*).

Parametrami, które w tym względzie mogą okazać się wartościowe rokowniczo, okazują się m.in. zachowania niektórych cytokin i hormonów, a wśród nich prokalcytoniny (PCT). Prokalcytonina jest glikoproteina, której poziom w normalnych warunkach nie przekracza wartości 0,1 ng/ml. Natomiast w przypadku, gdy mamy do czynienia z infekcją pochodzenia bakteryjnego, pasożytniczego czy grzybiczego lub ciężkim urazem, jej poziom znacznie wzrasta w przeciwieństwie do infekcji pochodzenia wirusowego.

2. Cele pracy

Niniejsza praca ma na celu próbę odpowiedzi na kilka pytań związanych z przebiegiem i rokowaniem w chorobie pourazowej, a mianowicie:

- czy prokalcytonina może stać się czynnikiem prognostycznym u chorych z ciężkimi obrażeniami ciała, a jeśli tak, to czy można ustalić granicę wartości PCT, powyżej której istnieje duże ryzyko rozwinięcia się powikłań płucnych lub zgonu,
- czy PCT może być przydatna w monitorowaniu powikłań płucnych takich jak ALI (*acute lung injury*) czy ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) u tych chorych
- czy przydatność tego markera jest porównywalna, wyższa czy niższa od innych dotąd używanych
- czy istnieje zależność między poziomem prokalcytoniny a obrażeniami poszczególnych okolic ciała (głowa, klatka piersiowa, jama brzuszna, miednica, kręgosłup, kończyny górne i kończyny dolne) i ich ciężkością.

3. Materiał i metody

3.1 Materiał

Prospektywnym badaniem klinicznym objęto 40 chorych hospitalizowanych w trybie doraźnym w Klinice Medycyny Ratunkowej i Obrażeń Wielonarządowych wchodzącej w skład II Katedry Chirurgii CMUJ w Krakowie w okresie od 18.02.2005 roku do 27.09.2005 roku. Było to:

1. 20 chorych z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała. Zaliczono tu kolejno hospitalizowanych w wyżej wymienionym okresie powyżej 15 roku życia o ciężkości obrażeń ocenionej na co najmniej 7 punktów wg LSO. Było w niej 13 mężczyzn i 7 kobiet. Średnia wieku w tej grupie wyniosła 37,5 roku. Do badania włączono jedynie tych, którzy nadal żyli po czterech dobach leczenia
2. 20 chorych wybranych losowo, jako grupa kontrolna, powyżej 15 roku życia, hospitalizowanych w tym samym okresie z powodu drobnych obrażeń ciała o ciężkości nie przekraczającej 2 punktów wg LSO. Było tu 11 mężczyzn i 9 kobiet. Średnia wieku w tej grupie wyniosła 50,85 roku.

3.2 Metody badawcze

U wszystkich chorych, po przyjęciu i w dalszych trzech dobach przeprowadzono badania kliniczne i biochemiczne zgodnie z formularzem (tabela 5). W ostatecznej analizie do oceny przedstawionych powyżej grup użyto łącznie 12 parametrów klinicznych i biochemicznych.

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o programy SAS i STATISTICA.

W pracy przyjęto konwencję, że wartości oczekiwane (np. średnie) przedstawiane na wykresach otoczone są 95% przedziałami ufności.

Tabela 5 Formularz badania

Chory:		Data urodzenia:		Data hospitalizacji:	
Rozpoznanie:					
Przy przyjęciu:		LSO		ISS	
Parametr	Skrót	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4
Kreatynina	Kreatynina				
AspAt	AspAt				
AlAt	AlAt				
Kinaza fosfokreatynowa	CPK				
Prokalcytonina	PCT				
Czynnik martwicy nowotworów	TNF alfa				
Interleukina 6	IL-6				
Interleukina 8	IL-8				
Interleukina 10	IL-10				
S-amyloid A	SAA				

Badania biochemiczne wykonano w Zakładzie Diagnostyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie przy ul. Kopernika 15B dzięki uprzejmości Pana prof. dr hab. med. Jerzego Naskalskiego i Pani dr Beacie Kuśnierz.

3.2.1 Metodyka badań biochemicznych

Badania przeprowadzane zostały w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia („Dzień 1”) oraz w kolejnych trzech dobach hospitalizacji. Krew pobierano do

próbówek próżniowych, a następnie w czasie nie przekraczającym 1 godziny była dostarczona do pracowni biochemicznej celem dalszych badań [51].

3.2.1.1 Oznaczanie parametrów biochemicznych i enzymatycznych w surowicy

Badania biochemiczne wykonywano w surowicy krwi za pomocą automatycznego analizatora biochemicznego Hitachi 917 Automatic Analyzer (Roche Diagnostica). Wykonywane badania służyły zarówno do procesu diagnostycznego, jak również wykorzystywane były do monitorowania stanu pacjenta. Charakterystykę oznaczanych parametrów oraz wykaz metod z zakresem wartości referencyjnych przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6 Charakterystyka oznaczanych parametrów biochemicznych w surowicy krwi chorych z mnogimi obrażeniami ciała wykorzystywanych w diagnostyce oraz do monitorowania stanu pacjenta

Parametr badany	Metoda oznaczania	Zakres wartości prawidłowych
Kreatynina	enzymatyczna Jaffego bez odbiałczania	45,0-97,0 μmol/l
AspAt	Kinetyczna z NADH, bez aktywacji fosforanem pirydoksalu, IFCC, temp. 37°C	1,0-37,0 U/L
AlAt	Kinetyczna z NADH, bez aktywacji fosforanem pirydoksalu, IFCC, temp. 37°C	1,0-40,0 U/L
CPK	Z fosfokreatyną, wg. DGKC i IFCC, ADP+NAC, temp.37°C	26,0-190,0 U/L

Materiał do badań biochemicznych pozyskiwany był od pacjentów do 24 godzin od chwili przyjęcia i obejmował 4 kolejne doby. Krew do badań laboratoryjnych pobierano do jałowych probówek w systemie zamkniętym. Po wytworzeniu skrzepu materiał odwirowywano w wirówce przez 10 minut z przy 3000 x g i oddzielano od elementów morfotycznych [51]. Ze względu na małą stabilność oznaczanych cytokin, surowice były zabezpieczane i przechowywane w temperaturze - 80° C do chwili wykonania pełnego panelu badań u badanych pacjentów. Okres przechowywania

materiału dostosowano do wskazań zamieszczonych przez producentów poszczególnych zestawów i wynosił od 3 do 6 miesięcy.

A. Stężenie PCT oznaczone zostało przy pomocy metody immunoluminometrycznej przy użyciu testów LUMitest PCT firmy Brahms Diagnostika. Metoda polega na dodaniu do surowicy w nadmiarze dwóch przeciwciał monoklonalnych przeciwko kalcytoninie i katakalcyinie, które wiążą antygen (prokalcytoninę), a jedno z nich jest znakowane luminescencyjnie. Po usunięciu nadmiaru przeciwciał, które przereagowały, ilość znacznika jest określana przy pomocy oceny sygnału luminescencyjnego, który jest proporcjonalny do stężenia PCT. Pomiar luminescencji przeprowadzony został na aparacie LUMAT LB 9507 firmy Berthold Technologies. Wszystkie oznaczenia wykonywano dwukrotnie i obliczano średnią. Zakres wartości prawidłowych wyznaczony w grupie zdrowych ochotników mieści się w zakresie od 0 do 0,5 ng/ml.

B. Stężenie czynnika martwicy nowotworów TNF- α wyznaczano z wykorzystaniem metody immunoenzymatycznej ELISA (human TNF- α ELISA, firmy Bender MedSystems). Odczyt przeprowadzono przy użyciu czytnika do mikroplętek ELISA EL_x 800 firmy BIO-TEK Instruments. Zakres wartości podanych przez producenta wyznaczonych w grupie zdrowych ochotników był dla większości przypadków poniżej zakresu możliwości pomiaru metody i nie przekraczał 8 pg/ml. Oznaczenia prowadzono w duplikatach, a wartość końcowa stanowiła średnią uzyskaną z tych pomiarów.

C. Stężenie IL-6 oznaczano przy użyciu techniki ELISA z wykorzystaniem zestawu odczynnikowego human IL-6 ELISA kit II firmy BD OptEIA. Odczyt wykonano wykorzystując czytnik płytek ELISA EL_x 800 firmy BIO-TEK Instruments. Badania zakresu wartości prawidłowych wyznaczonych dla zdrowych ochotników przeprowadzone przez producenta mieszczą się w zakresie 0,69 do 12,1 pg/ml. W celu optymalizacji wartości uzyskanych pomiarów, każdą próbkę badano w duplikatach.

D. Pomiar IL-8 przeprowadzono z wykorzystaniem metody immunoenzymatycznej, przy użyciu zestawu human IL-8/NAP-1 ELISA, firmy Bender

MedSystems. Odczytu dokonywano wykorzystując czytnik płytek ELISA EL_x 800 firmy BIO-TEK Instruments. Zakres wartości podanych przez producenta wyznaczonych w grupie zdrowych ochotników był dla większości poniżej zakresu mierzalności metody i nie przekraczał wartości pierwszego standardu wynoszącego 16 pg/ml. Oznaczenia prowadzono w duplikatach, a wartość końcowa stanowiła średnią z tych pomiarów.

E. Badanie poziomu IL-10 wykonano stosując metodę immunoenzymatyczną ELISA wykorzystując w tym celu zestaw human IL-10 firmy Bender Medsystems. Odczyt przeprowadzono wykorzystując czytnik płytek ELISA EL_x 800 firmy BIO-TEK Instruments. Badania przeprowadzone na grupie zdrowych ochotników dla większości osób wykazały poziom poniżej zdolności pomiarowej zestawu wynoszący 3,1 pg/ml. Uzyskane wartości średnie pochodzące z dwóch pomiarów porównywano z mianowanymi wartościami kontrolnymi.

F. Stężenie SAA mierzono przy użyciu metody immunonefelometrycznej na aparacie Behring Nephelometer BN-II Analyzer, firmy Dade Behring. Zakres wartości prawidłowych dla tej metody w grupie zdrowych ochotników mieści się w zakresie od 0 do 6,799 mg/l.

3.2.2 Metodyka rozpoznawania powikłań płucnych w przebiegu MOC: ALI i ARDS

ALI (*acute lung injury*) rozpoznawano biorąc pod uwagę następujące kryteriakliniczne i laboratoryjne:

- ostry początek,
- niedotlenienie (PO_2 do FiO_2 - zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej - mniejsze bądź równe 300 mm Hg),
- obustronne rozlane zmiany pochodzenia niesercowego w przeglądowym radiogramie klatki piersiowej.

ARDS (*adult respiratory distress syndrome*) rozpoznawano w skrajnych przypadkach ALI, tzn. w sytuacji głębszego niedotlenienia (PO_2 do FiO_2 - mniejsze bądź równe 200 mm Hg).

3.2.3 Metody statystyczne

Analizę danych podzielono na trzy części.

1. W pierwszej części modelowano średnie stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi w zależności od stopnia ciężkości uszkodzenia ciała i po wykluczeniu zmiennych zakłócających (*confounding effect*). Analizę tę wykonano w dwóch wariantach: raz uzyskując ocenę uszkodzenia ciała na skali LSO, w drugim wariancie przyjmując sześciostopniową skalę uszkodzenia AIS-ISS. Przyjmując skalę LSO założono dużą heterogeniczność stopnia uszkodzenia ciała - 20 przypadków chorych z lekkimi obrażeniami ciała (do 2 punktów wg skali LSO) i porównywalna liczebnie grupa przypadków chorych z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała (7 i więcej punktów wg LSO). W związku z tym, celem łatwiejszej interpretacji modelu statystycznego, w pierwszym wariancie obliczeń przyjęto dychotomiczny podział pacjentów na „uszkodzonych” lekko i ciężko. Jeszcze na etapie eksploracyjnej analizy danych zauważono, korelację wieku pacjentów i stopnia uszkodzenia tj. pacjenci „uszkodzeni” lekko są średnio prawie 15 lat starsi od pacjentów „uszkodzonych” ciężko. W związku z tym zmienną „wiek” włączono *explicite* do modelu jako zmienną zakłócającą. Dla danych zebranych w kolejnych dniach parametryzowano następujący model:

$\ln(Y) = \text{wiek} + \text{stopień uszkodzenia} + \text{wiek} * \text{stopień uszkodzenia}$, gdzie:

Y – średnie stężenie prokalcytoniny,

wiek – wiek pacjenta w dniu wypadku wyrażony w latach,

$\text{stopień uszkodzenia}$ – dwustopniowe uszkodzenie ciała (lekko vs. ciężko).

W modelu tym założono, że warunkowy rozkład zmiennej zależnej dany jest rozkładem gamma [21]. Za przyjęciem takiego rozkładu (a nie na przykład rozkładu normalnego) przemawiały następujące trzy fakty: silny stopień skośności rozkładu, fakt, że wartości stężeń prokalcytoniny mogą przyjmować, podobnie jak rozkład gamma, tylko wartości dodatnie, wzrost rozrzutu punktów wraz ze wzrostem średniej (model regresji opartej o rozkład normalny zakłada stałą, niezależną od wartości średniej wartość błędu). Przyjęcie logarytmicznej funkcji łączącej (*link function*) wynikało z

obserwacji rysunków, które sugerowały wykładniczy spadek stężenia prokalcytoniny wraz z wiekiem, szczególnie u pacjentów z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała. Powyższy prosty model zastosowano czterokrotnie traktując obserwacje pacjentów w czterech dobach jako replikacje obserwacji.

Sposób zbierania informacji o stężeniu prokalcytoniny (monitorowanie stężenia tego białka u każdego z pacjentów przez cztery kolejne doby po wypadku) stworzył też okazję do sparametryzowania modelu powtarzanych pomiarów, który wykorzystano do analizy dynamiki tego związku w czasie. W tym celu zbudowano jeden model, w którym uwzględniono czynnik powtarzanych pomiarów (dzień) jako zmienną kategoryjną. Do modelu tego włączono także informację o przeżyciu pacjenta. Model ten pozwolił na zweryfikowanie wniosków, które nasunęły się po porównaniu wyników uzyskanych z czterech analiz opisanych powyżej. Parametryzując ten model wykorzystano algorytm uogólnionej metody rozwiązywania równań (*generalized equation estimation – GEE*) [73]. Równanie tego modelu przedstawiono poniżej:

$$\ln(Y) = \text{dzień} + \text{przeżycie} + \text{stopień uszkodzenia} + \text{wiek} + \text{dzień} * \text{wiek} + \text{dzień} * \text{stopień uszkodzenia}.$$

W modelu tym przyjęto również, że rozkład zmiennej zależnej dany jest rozkładem gamma.

Drugi wariant modelowania średniego stężenia prokalcytoniny uwzględniał sześciostopniową skalę uszkodzenia ciała AIS-ISS. Jak już wcześniej wspomniano, skala ta wyróżnia siedem okolic ciała. Taki podział pozwolił na odpowiedź na pytanie: uszkodzenie których części ciała najbardziej wpływa na stężenie prokalcytoniny? W tym fragmencie analizy danych przyjęto podobną strategię wnioskowania statystycznego, czyli najpierw cztery modele odpowiadające czterem dniom obserwacji (w modelach tych uwzględniano czynnik wieku pacjenta, a uszkodzenie poszczególnych części ciała włączono do modelu jako zmienną ciągłą). Wyniki tej części pracy pozwalają na porównanie współczynników regresji dla poszczególnych

części ciała. Następnie w oparciu o algorytm GEE [73] sparametryzowano jeden model, w którym uwzględniono dynamikę stężenia białka u poszczególnych pacjentów.

2. W drugiej części starano się zbadać związki między stężeniem prokalcytoniny a pozostałymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi stanu pacjenta. Celem tej części było sprawdzenie jak zmienia się ich zachowanie w porównaniu z prokalcytoniną. Analizę tych związków ograniczono do badania tychże tylko w dniu wypadku. W tym celu najpierw przebadano proste korelacje liniowe między stężeniem prokalcytoniny a pozostałymi zmiennymi i uszeregowano je malejąco. W drugim etapie, macierz korelacji obliczoną na podstawie standaryzowanych wartości wszystkich zmiennych przebadano za pomocą analizy głównych składowych (*principal component analysis – PCA*) [48]. Poszczególne wartości macierzy korelacji można także potraktować jako stopień podobieństwa pomiędzy zmiennymi i macierz taką poddać badaniu analizy skupień (*cluster analysis*) [48]. W pracy skorzystano z tej możliwości, a do wyodrębniania poszczególnych klastrów użyto algorytmu Warda. Poszczególne elementy macierzy korelacji można także poddać transformacji: 1 - kwadrat współczynnika korelacji. Te wartości można uznać za miarę opisującą jak bardzo dwie zmienne różnią się od siebie. Taką macierz transformowanych wartości przedstawiono także za pomocą skalowania wielowymiarowego (*multidimensional scaling*) [48]. Takie postępowanie pozwala uniknąć błędu w razie nieprawidłowego wyboru algorytmu grupującego klastry (oprócz algorytmu Warda w analizie klastrowej jest wiele alternatywnych, które trudno zdecydowanie odrzucić). Warto w tym miejscu zaznaczyć, że wszystkie trzy techniki wielowymiarowe dały bardzo podobne rezultaty co obliczanie prostych korelacji. Można zatem uznać, że te nieco bardziej skomplikowane techniki statystyczne wsparły i utwierdziły wnioski wynikające z prostej analizy.

Badanie związków między prokalcytoniną a pozostałymi zmiennymi przeprowadzono także w oparciu o parametryczny model regresji w ramach uogólnionego modelu liniowego (*Generalized Linear Model – GLZ*) [46]. W modelu tym założono, że rozkład stężeń prokalcytoniny dany jest rozkładem gamma z logarytmiczną funkcją łączącą. Modelowanie to miało na celu wyłonienie i przebadanie

zależności cząstkowych. Do modelu włączono jednak tylko te zmienne, które wydały się korelować z prokalcytoniną w sposób prosty. Celem skorygowania poprawności tego modelu zastosowano także modelowanie semiparametryczne – uogólniony model addytywny (*Generalized Additive Model* – GAM) [30]. Ta część analizy pozwoliła na ustalenie, czy związki te są faktycznie liniowe.

3. Celem trzeciej części analizy było porównanie przydatności prokalcytoniny i innych zmiennych do przewidywania, czy u pacjenta wystąpią powikłania. Przyjmując kryterium wystąpienia powikłań podzielono pacjentów na trzy grupy: chorzy bez powikłań, z ALI oraz z ARDS. Przydatność prokalcytoniny i innych zmiennych do klasyfikowania tych grup oceniano wykorzystując dwie techniki analityczne: klasyczną analizę dyskryminacyjną (*discriminant analysis*) [48] oraz drzewa decyzyjne (*decision trees*) [30]. W analizie dyskryminacyjnej doboru zmiennych do modelu dokonano na drodze analizy krokowej postępującej. Za miarę jakości prokalcytoniny jako czynnika predykcji wystąpienia powikłań przyjęto cząstkową wartość współczynnika lambda Wilksa. W analizie drzew decyzyjnych wykorzystano tylko te zmienne, które jako istotne wyłonił model analizy dyskryminacyjnej. W przypadku obu typów analiz program sam zwraca ranking predyktorów wyskalowany w procentach. Najlepszemu predyktorowi nadaje się wartość 100%, pozostałym wartości odpowiednio mniejsze.

Wynikiem zarówno analizy dyskryminacyjnej jak i drzew decyzyjnych są tzw. macierze błędnych klasyfikacji. Pozwalają one na zorientowanie się, które grupy i w jaki stopniu są między sobą mylone.

Obie te techniki analityczne zastosowano przy rozróżnieniu przypadków przeżycia i śmierci.

4. Wyniki

4.1 Porównanie grup chorych

Charakterystykę grupy badanej oraz grupy kontrolnej oraz ich zestawienie przedstawiają tabele 7 i 8.

Tabela 7 Grupa badana

Lp.	Wiek (lata)	Płeć	Mechanizm urazu	Rodzaj obrażeń	Ciężkość obrażeń LSO/ISS
1	38	M	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Stłuczenie płuca. Obustronne złamanie kości łonowych. Krwiak zaotrzewnowy. Stłuczenie kręgosłupa w odcinku lędźwiowym.	10/27
2	26	M	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Rana płatowa głowy. Złamanie żebra VI. Stłuczenie lewego płuca. Wieloodłamowe złamanie trzonu kręgu Th 6 z przemieszczeniem się odłamów do kanału kręgowego. Włamanie blaszki granicznej górnej trzonu kręgu Th 5. Złamanie wyrostków ościstych kręgow: C7, Th1, Th4 i Th5. Złamanie wyrostków poprzecznych kręgow: Th3 do Th5 i Th8 po stronie lewej. Uszkodzenie rdzenia kręgowego. Zmiażdżenie ręki z pourazową amputacją palców IV i V oraz paliczka dystalnego palca III. Urazowa amputacja obu kończyn dolnych na wysokości ud.	19/59
3	29	K	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Stłuczenie i krwiak ściany klatki piersiowej i brzucha oraz pośladka i uda. Złamanie żeber VIII do XII jednostronnie. Stłuczenie płuca. Odma opłucnowa z krwakiem. Rozdarcie wątroby, trzustki i nerki.	14/38
4	72	K	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Krwiak przymózgowy okolicy czołowej. Złamanie kości skroniowej. Rana tłuczona okolicy ciemieniowo-potylicznej. Złamanie przykrzyżowe kości biodrowej. Złamanie kości łonowej i kulszowej. Otwarte złamanie uda i wieloodłamowe, otwarte złamanie podudzia.	13/32
5	46	M	Upadek z wysokości	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Złamanie obu kości udowych i obu podudzi. Krwiak zaotrzewnowy.	10/29
6	32	M	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Rana tłuczona okolicy skroniowej. Złamanie podstawy czaszki. Krwiak podtwardówkowy po stronie prawej i nadtwardówkowy po lewej. Obrzęk mózgu. Złamanie kości szczękowej. Złamanie ściany górnej i bocznej lewego oczodołu. Złamanie kości przedramienia. Złamanie obu kości udowych.	13/41
7	47	M	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Stłuczenie ściany klatki piersiowej jednostronnie ze złamaniem żeber III do VI. Stłuczenie płuca. Odma opłucnowa i krwiak. Stłuczenie przedramienia.	7/20
8	53	K	Próba samobójcza (upadek z wysokości)	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Złamanie podstawy czaszki. Rana tłuczona okolicy potylicznej. Złamanie kłykcia bocznego kości ramiennej. Stłuczenie okolicy pośladkowej. Otwarte złamanie kości krzyżowej. Rana tłuczona okolicy kostek z uszkodzeniem torebki stawowej i ścięgien.	11/25
9	51	M	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Stłuczenie mózgu. Krwiak przymózgowy. Złamanie podstawy czaszki. Stłuczenie ściany klatki piersiowej ze złamaniem żeber od III do X jednostronnie. Stłuczenie płuca oraz odma opłucnowa.	20/50

				Rozerwanie śledziony, wątroby oraz krezki. Złamanie kości łonowych. Krwiak zaotrzewnowy.	
10	49	M	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Stłuczenie mózgu. Złamanie trzonu kości udowej. Złamanie obu kości piszczelowych.	7/25
11	39	K	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Złamanie podstawy czaszki. Rany płatowe okolicy ciemieniowej i skroniowej. Włamanie blaszki górnej i dolnej trzonu kręgu Th1. Złamanie żeber od II do IV jednostronnie. Podgłowowe, wieloodłamowe złamanie kości ramiennej. Obustronne złamanie kości łonowych. Wieloodłamowe złamanie kości krzyżowej z podwichnięciem w stawie krzyżowo-biodrowym. Krwiak zaotrzewnowy. Złamanie dalszych nasad kości podudzia.	17/34
12	55	M	Ugodzony nożem	Rany klute klatki piersiowej z uszkodzeniem płuca. Krwiak opłucnej. Uszkodzenie żołądka i naczyń okolicy krzywizny większej. Powierzchnowe uszkodzenie prawego płata wątroby. Uszkodzenie śledziony.	11/41
13	21	M	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Stłuczenie mózgu. Liczne otarcia ręki. Złamanie trzonu kości udowej lewej. Otwarte złamanie lewej kości strzałkowej. Złamanie kostek lewego podudzia z uszkodzeniem więzozrostu piszczelowo-strzałkowego.	7/25
14	58	M	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie ściany jamy brzusznej. Stłuczenie nerki. Wieloodłamowe złamanie miednicy. Rozerwanie pęcherza moczowego. Krwiak zaotrzewnowy.	9/34
15	26	M	Wielokrotnie ugodzony nożem	Rany cięte: okolicy potylicznej, ramienia z uszkodzeniem mięśni i pośladka. Rana kluta okolicy lędźwiowej penetrująca do przestrzeni zaotrzewnowej z krwakiem w obrębie tej przestrzeni. Krwiak korzenia krezki. Rana kluta uda z powierzchownym uszkodzeniem żyły udowej.	11/34
16	22	M	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Stłuczenie kręgosłupa w odcinku szyjnym. Uszkodzenie przepony po stronie prawej oraz krwiak w obrębie opłucnej. Rozerwanie śledziony i torebki prawego płata wątroby. Uszkodzenie małego stopnia żyły głównej dolnej. Złamanie kości łonowej i kulszowej. Uszkodzenie części błoniastej cewki moczowej. Krwiak zaotrzewnowy oraz przestrzeni Retziusa.	18/45
17	17	K	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Liczne rany tłuczone głowy i ramienia. Złamanie podstawy czaszki. Złamanie łuski kości skroniowej i piramid obu kości skroniowych. Obrzęk mózgu. Liczne krwiaki w obrębie mózgu i pnia mózgu. Złamanie kąta zuchwy. Złamanie wyrostka poprzecznego kręgu Th1 i żebra. Odma i obustronne stłuczenie płuc. Złamanie rękoności mostka. Stłuczenie wątroby i śledziony.	16/50
18	24	K	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Liczne rany tłuczone twarzy. Stłuczenie mózgu i mózdzku. Krwiak okolicy skroniowej. Krwawienie podpajeczynówkowe. Wieloodłamowe złamanie podstawy czaszki w zakresie przedniego i środkowego dołu z obecnością powietrza wewnątrzczaszkowo. Złamanie miednicy VS (wg Younga). Rana tłuczona okolicy krzyżowej. Złamanie kości krzyżowej. Krwiak zaotrzewnowy. Złamanie nadkłykcia bocznego kości piszczelowej z niestabilnością kolana. Liczne otarcia twarzy, kończyn górnych i dolnych.	14/50
19	29	M	Próba samobójcza (upadek z wysokości)	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Rana tłuczona bródki. Złamanie wyrostków poprzecznych kręgów: L4 i L5. Krwiak zaotrzewnowy. Rozejście się spojenia łonowego. Złamanie panewki stawu biodrowego.	18/29

				Uszkodzenie stawu krzyżowo- biodrowego. Otwarte złamanie wyrostka łokciowego. Wieloodłamowe złamanie uda. Otwarte złamanie kości skokowej.	
20	16	K	Uraz komunikacyjny	Stłuczenie głowy. Wstrząśnienie mózgu. Krwiak wewnątrzmożgowy. Złamanie dołu środkowego podstawy czaszki. Złamanie kości potylicznej. Stłuczenie ściany klatki piersiowej. Otwarte złamanie kości lewego podudzia. Liczne otarcia uda.	9/25

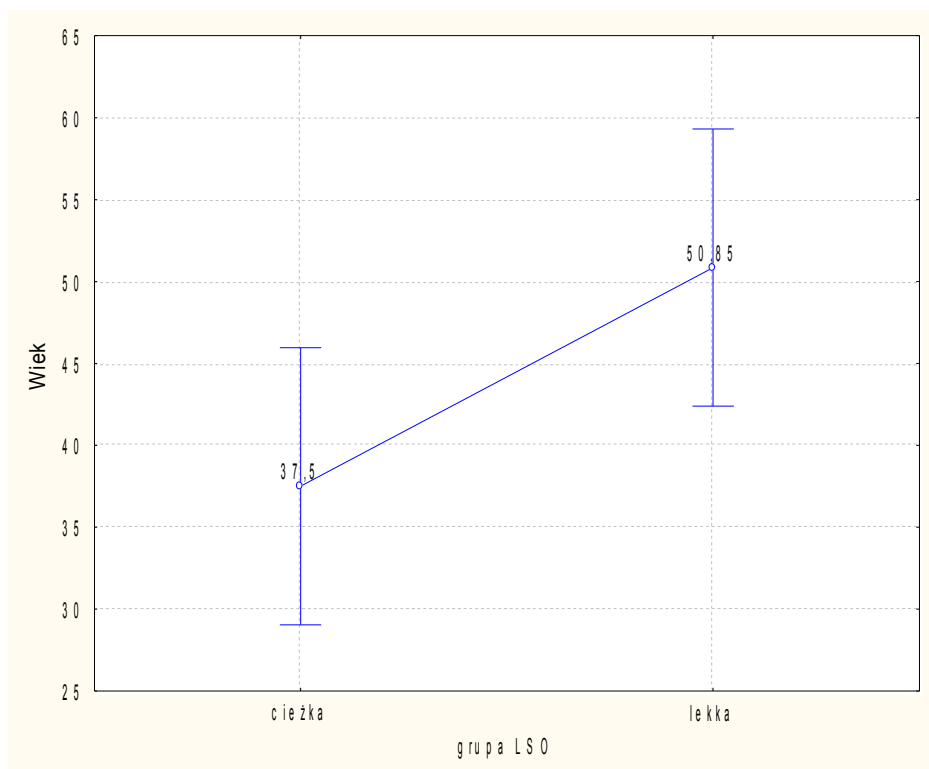
Wszyscy ci chorzy doznali ciężkich obrażeń ciała o średniej ciężkości 12.70 ± 4.17 pkt LSO (35.65 ± 10.75 pkt ISS). Przyczyną obrażeń w znacznej większości były wypadki komunikacyjne (15 osób – 75%), w trzech przypadkach upadek z wysokości, a w dwóch bójka z użyciem noża. Ogółem doznali oni obrażeń 62 okolic ciała (średnio ponad trzy na każdego pacjenta), najczęściej głowy (17 osób) i kończyny dolnej (12 osób), następnie miednicy i klatki piersiowej (odpowiednio 10 i 9 osób) oraz jamy brzusznej (7 osób). Pięcioro z nich miało obrażenia średnio ciężkie (do 9 pkt LSO), jedenastoro ciężkie i bardzo ciężkie, w granicach *dosis lethalis* 50 (10 – 17 pkt), a czworo krytyczne (18 – 20 pkt LSO).

W grupie kontrolnej znajdowali się chorzy z izolowanymi obrażeniami ciała, wśród których odnotowano 8 przypadków wstrząśnienia mózgu, 6 przypadków złamania kości promieniowej w miejscu typowym, 5 pacjentów ze złamaniem kostek podudzia i 1 chorego z pourazową amputacją paliczka ręki. Ciężkość wszystkich tych obrażeń wynosiła 2 pkt LSO (2 pkt AIS).

Tabela 8 Zestawienie obu grup

	Grupa badana	p	Grupa kontrolna
Liczba chorych w grupie	20		20
Średnia wieku (lata)	$37,5 \pm 15,6$	< 0.05	$50,85 \pm 21,3$
Rozkład płci	7 kobiet i 13 mężczyzn		9 kobiet i 11 mężczyzn
LSO (średnia wartość)	$12,70 \pm 4,17$	< 0.05	$2,0 \pm 0$
ISS (średnia wartość)	$35,65 \pm 10,75$	< 0.05	$4,0 \pm 0$

Tak więc grupa badana i kontrolna różniły się (z założenia) ciężkością obrażeń, ale także wiekiem chorych, którego średnia w grupie kontrolnej wynosiła ponad 50 lat, a w grupie badanej tylko 37,5 roku (rysunek 1). Obie różnice są znamienne statystycznie ($p < 0.05$). Natomiast niewielka różnica odsetka kobiet i mężczyzn nie jest znamienne statystycznie.



Rysunek 1. Wiek chorych w grupie badanej i kontrolnej.

4.2 Wartości parametrów biochemicznych

Spośród badanych parametrów laboratoryjnych jedynie poziom kreatyniny w osoczu pozostawał w normie nie tylko w grupie kontrolnej ale i w grupie badanej, z ciężkimi obrażeniami. W grupie kontrolnej nie stwierdzono również znaczącego wzrostu AspAt, AlAt i PCT. Najbardziej w grupie kontrolnej wzrosły wartości SAA (przekraczając normę czterdziestokrotnie), IL8 – siedmiokrotnie i IL6 – czterokrotnie. Średnia wartość CPK wyniosła tu ponad dwukrotność normy, a IL 10 prawie dwukrotność. Wzrastał również poziom TNF α , ale bardzo nieznacznie. Zupełnie inaczej rzecz się miała w grupie badanej. Ciężki uraz przyczyniał się do dwudziestokrotnego (a więc najwyższego) wzrostu PCT, sześć- i pięciokrotnego wzrostu AspAt i AlAt, podobnie jak IL-6 i IL-10, ale już tylko dwukrotnego wzrostu poziomu TNF α i SAA. Zdawać by się więc mogło, że PCT było tu najczulszym wskaźnikiem, choć sumarycznie, w odniesieniu do wartości prawidłowych najwyższy wzrost obserwowano

jednak w przypadku SAA – w grupie badanej jego średnia wartość przekraczała normę około 100 razy. Natomiast tak mierzony wzrost IL-6 był tylko dwudziestokrotny, a PCT i IL-10 jedynie dziesięciokrotny. Ciekawe natomiast, że nie stwierdzono różnicy poziomów IL-8 pomiędzy grupą badaną i kontrolną (tabela 9).

Tabela 9 Średnie wartości badanych parametrów laboratoryjnych – chemicznych i enzymatycznych w grupie badanej i kontrolnej

Średnie stężenie w kolejnych 4 dobach	Grupa badana	Grupa kontrolna	Zakres wartości prawidłowych	Różnica pomiędzy średnimi parametrami w obu grupach
Kreatynina ($\mu\text{mol/l}$)	88,71±44,7	60,91±10,3	45,0-97,0	p>0,05
AspAt (U/L)	238,7±219,8	40,47±36,9	1,0-37,0	p<0,05
AlAt (U/L)	118,9±133,8	29,9±24,4	1,0-40,0	p<0,05
CPK (U/L)	4342,8±2805,4	464,35±446,1	26,0-190,0	p<0,05
<i>PCT (ng/ml)</i>	<i>4,78±13,1</i>	<i>0,25±0,09</i>	<i>0-0,50</i>	<i>p<0,05</i>
TNFα (pg/ml)	32,7±32,5	12,46±19,5	< 8	p<0,05
IL-6 (pg/ml)	232,9±243,8	44,92±48,1	0,69-12,1	p<0,05
IL-8 (pg/ml)	104,9±227,3	122,2±473,5	< 16	p>0,05
IL-10 (pg/ml)	31,44±69,6	5,8±5,0	< 3,1	p<0,05
SAA (mg/l)	636,1±438,2	314,8±410,9	0-6,799	p<0,05

4.3 Powikłania

W przebiegu leczenia, w grupie badanej odnotowano 8 przypadków ostrego uszkodzenia płuc – ALI (*acute lung injury*) i 6 przypadków zespołu ostrej niewydolności oddechowej – ARDS (*adult respiratory distress syndrome*) – tab. 10.

Tabela 10 Powikłania w przebiegu choroby pourazowej w grupie kontrolnej i badanej

	Grupa badana	Grupa kontrolna
ALI (liczba przypadków)	8	0
ARDS (liczba przypadków)	6	0
Sepsa (liczba przypadków)	0	0

Typowe powikłania choroby pourazowej takie jak ALI i ARDS związane były wyłącznie z grupą badaną. Rozpoznano je odpowiednio u 8 i 6 chorych, czyli u 70% badanych, są one więc pochodną ciężkości urazu. Zwraca natomiast uwagę fakt, iż w badanej grupie chorych ani raz nie rozpoznano posocznicy.

Tabela 11 Zestawienie średnich wartości badanych parametrów u chorych z ALI

Lp	Kreatynina	AspAt	AlAt	CPK	PCT	TNF α	IL-6	IL-8	IL-10	SAA
	45-97 μ mol/l	1-37 U/L	1-40 U/L	26-190 U/L	0-0,5 ng/ml	< 8 pg/ml	0,69-12,1 pg/ml	< 16 pg/ml	< 3,1 pg/ml	0-6,799 mg/l
1.	118,6	232,5	84,75	5561,75	6,1	37,3	361,6	84,3	72	118,6
2.	73,7	236,35	59,52	4494,75	0,55	16,4	372,5	76,3	16,7	73,7
3.	191,2	498,125	460,8	9682,5	13,9	66,5	477,6	53,6	35,2	191,2
7.	93,9	101,425	76,85	1543,5	1,86	21,1	197,4	15,2	8,1	93,9
11.	35,5	100,5	39,55	2183,75	0,61	23,4	153,4	18,5	36,2	35,5
12.	73,8	305,75	142,2	4248,25	1,02	23,5	409,8	82,7	9,6	73,8
15.	82,8	77	23,75	3351,25	0,22	34	134,4	15,1	20,4	82,8
16.	96,2	737	290,7	8998,5	3,66	38	161,1	37,2	9,1	96,2

Jak wynika z tabeli 11 w grupie chorych z ALI jedynie u dwóch pacjentów odnotowano nieznaczny wzrost poziomu kreatyniny. U prawie wszystkich wzrastał natomiast poziom AspAt (2 – 13 razy), CPK (7 – 50 razy), TNF α (2 – 8 razy), IL 6 (11 – 40 razy), IL 10 (3 – 20 razy), i SAA (5 – 25 razy). U 6 wzrósł poziom AlAt (1,5 do 12 razy), IL 8 (2 – 5 razy), a u 6 PCT (2 – 26 razy).

Tabela 12 Zestawienie średnich wartości badanych parametrów u chorych z ARDS

Lp.	Kreaty- nina	AspAt	AlAt	CPK	PCT	TNF α	IL-6	IL-8	IL-10	SAA
	45,0- 97,0 $\mu\text{mol/l}$	1,0- 37,0 U/L	1,0- 40,0 U/L	26,0- 190,0 U/L	0- 0,50 ng/ml	< 8 pg/ml	0,69- 12,1 pg/ml	< 16 pg/ml	< 3,1 pg/ml	0- 6,799 mg/l
5.	61,7	102	52	2058	1,9	38,8	228,6	249,3	21,4	61,7
9.	249,3	336,5	138,65	2782,5	34,5	32	809,5	921,1	279,7	249,3
10.	95,2	422	165,25	6986	0,25	27,5	81,6	19,1	15,7	95,2
17.	103	161,75	178,25	773	15,4	18,7	175,3	552,3	2,9	103
18.	108,9	395,75	380,5	5784	31,9	49,8	712,2	566	162,5	108,9
20.	42,3	59,5	23,5	1727	0,2	22,7	105,7	15,6	3	42,3

W grupie chorych z ARDS (tabela 12) poziom kreatyniny znacząco wzrósł jedynie w jednym przypadku. U prawie wszystkich wzrosły poziomy AspAt (2 – 11 razy), AlAt (1.5 – 12 razy), CPK (4 – 35 razy), TNF α (2 do 6 razy), IL 6 (7 – 65 razy), IL-8 (15 – 50 razy), IL 10 (7 – 70 razy) i SAA (6 – 35 razy). Wzrost PCT stwierdzono u 4 chorych (4 – 68 razy).

Porównując zachowanie się poszczególnych parametrów w grupach chorych bez powikłań oraz u tych z ALI i z ARDS stwierdzić można jednak, że większość z nich bardzo wyraźnie rośnie na skutek samego urazu, gdy tymczasem późniejsze wystąpienie powikłań płucnych nie jest wcześniej zbyt wyraźnie sygnalizowane. Tak jest w przypadku kreatyniny, ale też AspAt (wzrost niespełna dwukrotny), AlAt (wzrost czterokrotny), CPK wzrasta nieco jedynie w grupie chorych z ALI, TNF α nie różni się wcale, IL-6 (wzrost czterokrotny), IL-10 wzrost 11- krotny, ale tylko w grupie ARDS. Nie wzrasta również poziom SAA. Wyraźniej natomiast wzrastają poziomy IL-8 (trzykrotnie w grupie ALI i aż dwudziestokrotnie w grupie ARDS) i PCT, której poziomy w grupie ALI są 7 razy wyższe niż w grupie chorych bez powikłań, a w grupie ARDS aż 40 - krotnie. Tylko więc ta ostatnia jawi się być niemal pewnym wskaźnikiem rokowniczym co do wystąpienia tych właśnie powikłań (tabela 13).

Tabela 13 Zestawienie średnich wartości badanych parametrów u chorych bez powikłań płucnych, z ALI i z ARDS

	Norma	Chorzy z	P	Chorzy bez	p	Chorzy z
--	-------	----------	---	------------	---	----------

		ALI (średnio)		powikłań (średnio)		ARDS (średnio)
Kreatynina (μmol/l)	45-97	95,7	p>0,05	70,3	p>0,05	100,8
AspAt (U/L)	1,0-37,0	286,1	p>0,05	158,4	p>0,05	261,6
AlAt (U/L)	1,0-40,0	147,3	p>0,05	44,7	p<0,05	167,5
CPK (U/L)	26-190	5008	p>0,05	3828,9	p>0,05	3845,3
PCT (ng/ml)	0-0,50	3,5	p<0,05	0,28	p<0,05	13,0
TNF α (pg/ml)	< 8	32,5	p>0,05	33,3	p>0,05	32,2
IL-6 (pg/ml)	0,69-12,1	283,5	p>0,05	89,2	p>0,05	334,7
IL-8 dla (pg/ml)	< 16	47,9	p>0,05	15,9	p<0,05	324,9
IL-10 (pg/ml)	< 3,1	25,9	p>0,05	6,8	p<0,05	74,1
SAA (mg/l)	0-6,799	585,6	p>0,05	660,1	p>0,05	693,9

Analizowano również grupy chorych, którzy przeżyli i którzy zmarli. Powikłania takie jak ALI i ARDS obserwowano u najczęściej poszkodowanych chorych. U wszystkich wyżej wymienionych pacjentów przeprowadzono zabiegi operacyjne (średnia liczba zabiegów przypadająca na jednego poszkodowanego to 2,6). W grupie badanej 5 chorych zmarło, co stanowi 20% ogółu pacjentów. U wszystkich tych pacjentów obserwowano powikłania w postaci ARDS, nie zmarł natomiast żaden chory z ALI (tabela 14). Średnia ciężkość obrażeń u chorych z ALI wynosiła 13,37, u chorych z ARDS 12,68, a u chorych bez powikłań płucnych 11,33.

Tabela 14 Leczenie, ciężkość obrażeń (LSO/ISS), średnia wartość PCT, powikłania oraz zgony w grupie badanej

Lp.	Leczenie	Ciężkość obrażeń LSO/ISS	Średnia wartość PCT (ng/ml)	Powikłania	Zgony
1	Sztuczna wentylacja. Tracheotomia. Przetoczenia krwi.	10/27	6,1	ALI	-
2	I. Wymodelowanie kikutów obu ud. Chirurgiczne zaopatrzenie ran ręki prawej. Wymodelowanie kikutów paliczków od IV do V ręki prawej. Szycie rany szarpanej palca III oraz rany płatowej głowy. II. Rewizja kikuta lewego uda. Drenaż jamy opłucnowej lewej. Sztuczna wentylacja.	19/59	0,55	ALI	-
3	Laparotomia. Szycie wątroby. Wycięcie śledziony. Packing. Drenaż lewej opłucnej. Ponowna laparotomia. Usunięcie nerki lewej. Rewizja jamy otrzewnej. Hemostaza. Drenaż. Sztuczna wentylacja. Tracheotomia.	14/38	13,9	ALI	-
4	I. Krwawe nastawienie. Zespolecie kości udowej prawej sposobem AO. II. Nastawienie. Stabilizacja złamania prawego podudzia gwoździem śródszpikowym Kempfa. III. Tracheotomia. Sztuczna wentylacja.	13/32	0,21	-	-
5	I. Rewizja tętnicy udowej. Śródoperacyjna arteriografia. Zewnętrzna stabilizacja prawego uda i podudzia. II. Laparotomia zwiadowcza. Sztuczna wentylacja. Reanimacja (dwukrotnie). Masywne przetoczenia.	10/29	1,9	ARDS	Tak
6	Nastawienie ręczne. Zewnętrzna stabilizacja obu ud. Opatrunek gipsowy lewego przedramienia. Sztuczna wentylacja. Tracheotomia. Przetoczenia krwi.	13/41	0,78	-	-
7	Drenaż prawej opłucnej. Tracheostomia. Sztuczna wentylacja. Żywienie pozajelitowe.	7/20	1,86	ALI	-
8	Szycie ran. Opatrunek gipsowy. Sztuczna wentylacja.	11/25	0,31	-	-
9	I. Drenaż prawej opłucnej. II. Laparotomia. Wycięcie śledziony. Szycie wątroby i krezki. Płukanie i drenaż jamy otrzewnej. Sztuczna wentylacja. Reanimacja.	20/50	34,5	ARDS	Tak
10	Ręczne nastawienie. Stabilizacja zewnętrzna uda sposobem Konzala i zewnętrzna stabilizacja podudzi sposobem Zespol. Sztuczna wentylacja.	7/25	0,25	ARDS	-
11	Chirurgiczne zaopatrzenie ran. Zewnętrzna stabilizacja miednicy. Opatrunek gipsowy kończyny dolnej lewej. Laparoskopia. Płukanie i drenaż jamy otrzewnej. Nastawienie ręczne i stabilizacja złamania trzonu kości ramiennej prętami Rusha. Tracheostomia. Sztuczna wentylacja. Żywienie pozajelitowe. Przetoczenia krwi.	17/34	0,61	ALI	-
12	Laparotomia. Wycięcie śledziony. Szycie żołądka. Hemostaza. Drenaż jamy otrzewnej. Otwarcie klatki piersiowej po stronie lewej. Szycie lewego płuca. Drenaż lewej jamy opłucnej.	11/41	1,02	ALI	-
13	I. Krwawe nastawienie i zespolenie kostek lewego podudzia sposobem AO. II. Krwawe nastawienie i zespolenie trzonu prawego uda sposobem AO.	7/25	0,16	-	-

14	Laparotomia. Szycie pęcherza moczowego. Płukanie i drenaż jamy otrzewnej. Zewnętrzna stabilizacja miednicy. Przetoczenia krwi.	9/34	0,31	-	-
15	Szycie rany. Wstawka żyły odpiszczelowej wielkiej w miejsce ubytku żyły udowej lewej. Aortografia. Laparoscopia diagnostyczna. Przetoczenia krwi. Sztuczna wentylacja.	11/34	0,22	ALI	-
16	Laparotomia. Wycięcie śledziony. Otwarcie klatki piersiowej po stronie prawej. Szycie żyły głównej. Szycie przepony. Argonizacja powierzchownych uszkodzeń torebki prawego płata wątroby. Drenaż prawej jamy opłucnej. Rewizja pęcherza moczowego. Nadłonowa cystostomia. Drenaż przestrzeni Retziusa i jamy otrzewnej. Szycie ran twarzy. Tracheostomia. Sztuczna wentylacja. Przetoczenia krwi.	18/45	3,66	ALI	-
17	Sztuczna wentylacja. Obustronny drenaż jam opłucnowych. Punkcja diagnostyczna i drenaż jamy otrzewnej. Szynie rany głowy i przedramienia.	16/50	15,4	ARDS	Tak
18	I. Zewnętrzna stabilizacja miednicy. Szycie ran. Stabilizacja kłykcia bocznego kości piszczelowej sposobem AO. Opatrunek gipsowy. II. Laparotomia eksploracyjna. Packing. Płukanie i drenaż jamy otrzewnej. III. Ponowna laparotomia. Packing. IV. Ponowna laparotomia. Usunięcie packingu. Tracheotomia. Przetoczenia krwi. Sztuczna wentylacja. Żywienie pozajelitowe.	14/50	1,9	ARDS	Tak
19	Nastawienie ręczne i stabilizacja zewnętrzna miednicy. Nastawienie krwawe i zespolenie złamania trzonu kości udowej sposobem AO. Nastawienie krwawe i stabilizacja złamania kości piętowej Opatrunek gipsowy. Szycie rany.	18/29	0,4	-	-
20	Nastawienie krwawe i zespolenie otwartego złamania kości piszczelowej lewej sposobem AO i Zespol. Opatrunek gipsowy. Sztuczna wentylacja.	9/25	0,2	ARDS	Tak

Pośród wyżej wymienionych parametrów istotne różnice w ich średnich wartościach, pomiędzy chorymi którzy przeżyli i którzy zmarli, odnotowuje się w przypadku PCT (ponad 8-krotna różnica), IL-8 (ponad 12-krotna różnica) i IL-10 (choć tu różnica jest już tylko nieco ponad 5-krotna). Zmarli byli o około 10 lat młodszy od tych, którzy przeżyli. Ma to znaczenie, ponieważ różnice wartości LSO i ISS u chorych z MOC, którzy przeżyli w zestawieniu z przypadkami zgonów są niewielkie (tabela 15).

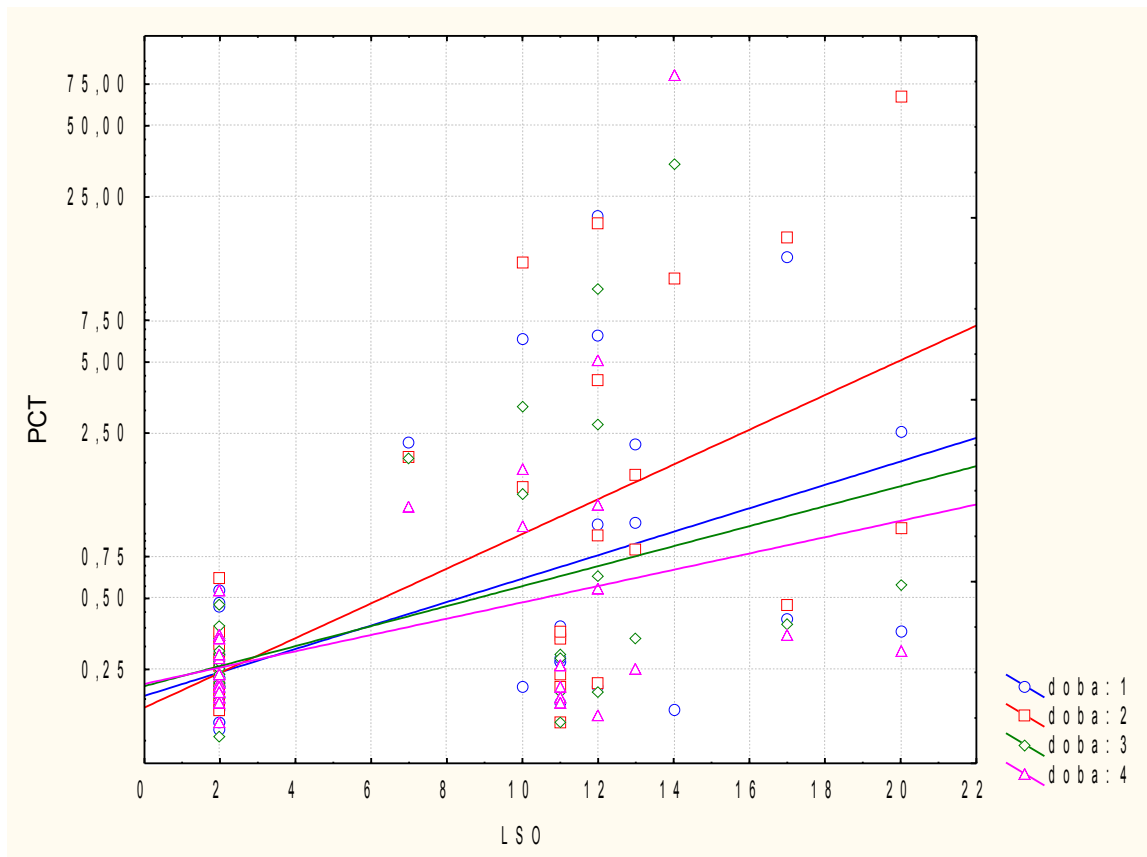
W grupie kontrolnej nie odnotowano powikłań, ani zgonów.

Tabela 15 Porównanie średnich wartości LSO, ISS oraz poszczególnych parametrów biochemicznych dla chorych z MOC, którzy przeżyli i którzy zmarli

	Chorzy z MOC, którzy przeżyli	Chorzy z MOC, którzy zmarli	p
LSO	11,46	13,8	p>0,05
ISS	33,9	34,4	p>0,05
Średnia wieku (lata)	39,7	30,8	p<0,05
Średni poziom kreatyniny (μmol/l)	85,5	102,4	p>0,05
Średni poziom AspAt (U/L)	244,1	215,8	p>0,05
Średni poziom AlAt (U/L)	107,5	168,2	p>0,05
Średni poziom CPK (U/L)	4668,2	2947,9	p>0,05
Średni poziom PCT (ng/ml)	2,02	16,6	p<0,05
Średni poziom TNF alfa (pg/ml)	32,5	33,5	p>0,05
Średni poziom IL-6 (pg/ml)	192,3	407,0	p<0,05
Średni poziom IL-8 (pg/ml)	33,1	412,3	p<0,05
Średni poziom IL-10 (pg/ml)	17,6	90,7	p<0,05
Średni poziom SAA (mg/l)	642,9	607,2	p>0,05

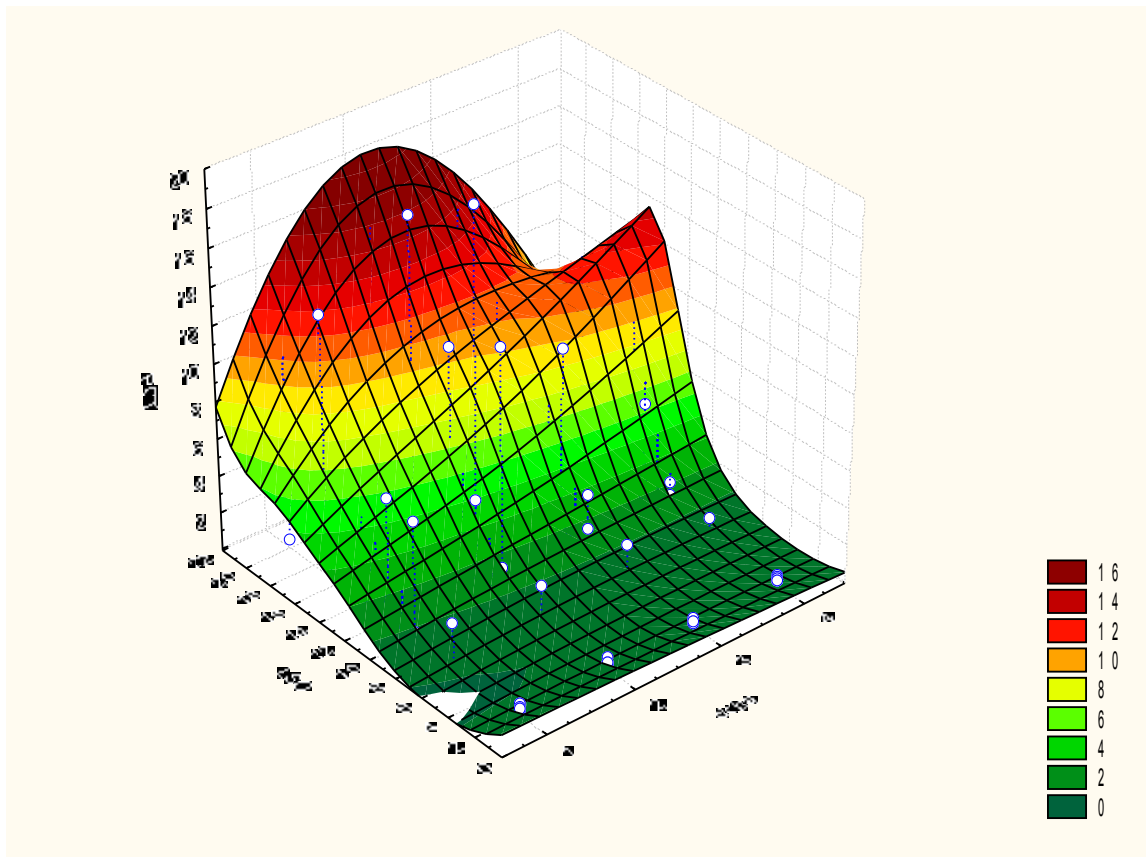
Badano także zależność pomiędzy poziomem PCT a stopniem ciężkości obrażeń ciała w kolejnych 4 dobach po urazie (rys. 3 i 4)

Rysunek 2. Poziom PCT a stopień ciężkości obrażeń ciała w kolejnych 4 dobach po urazie



Wraz ze wzrostem ciężkości obrażeń ciała, wyrażonej za pomocą liczbowej skali obrażeń (LSO), rośnie średnie stężenie PCT osiągając najwyższą wartość (ok. 7,5 ng/ml) w 2 dobie. W dobie 1,3 i 4 średnie stężenia PCT są do siebie zbliżone i utrzymują się na poziomie ok. 1,5 ng/ml.

Rysunek 3. Poziom PCT a stopień ciężkości obrażeń ciała w kolejnych 4 dobach po urazie (wygładzenie odwrotnie wykładnicze)

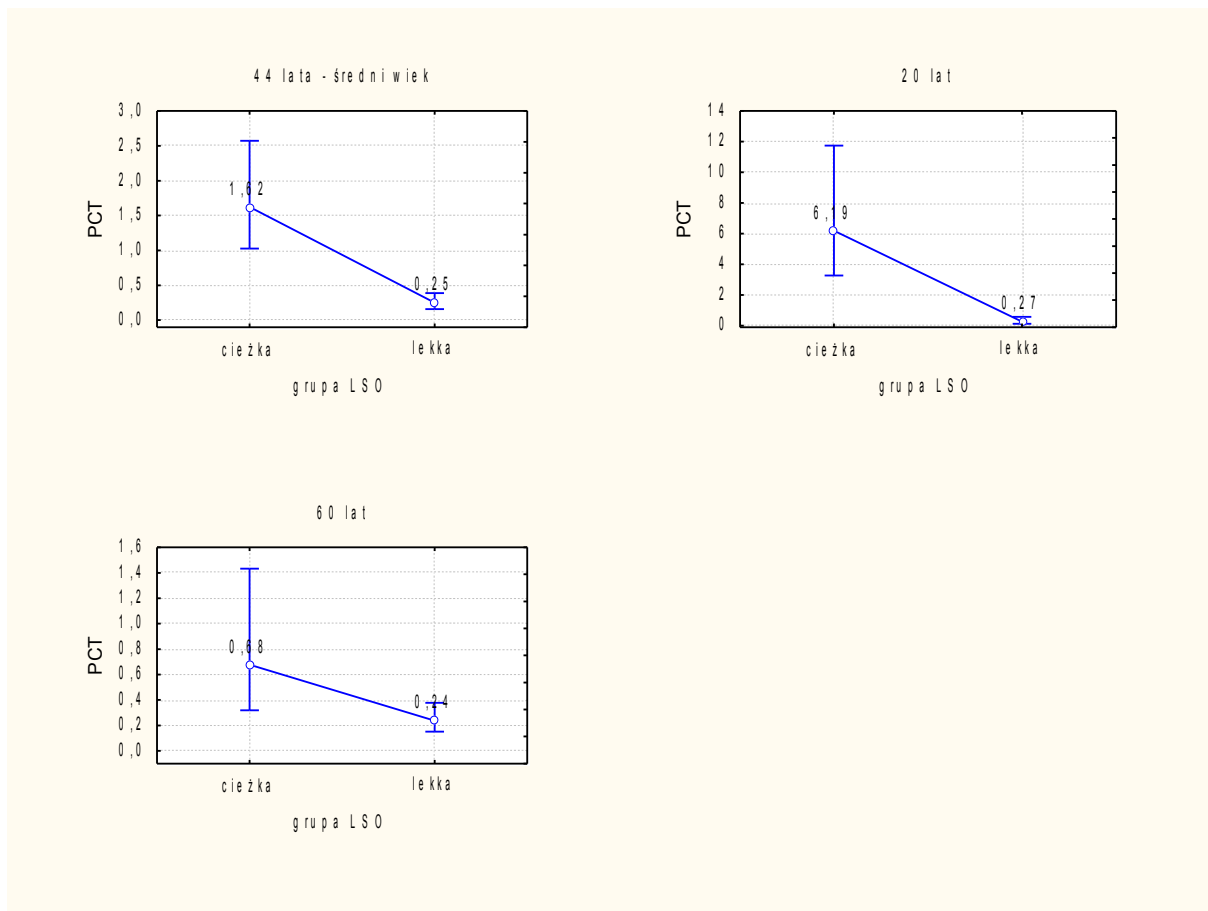


Chorzy z niewielkimi obrażeniami ciała wykazują wyrównany w czasie niski poziom PCT. U pacjentów z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała PCT rośnie wyraźnie w pierwszych dwóch dobach, a następnie wolno obniża się w kolejnych dobach zgodnie z czasem półtrwania.

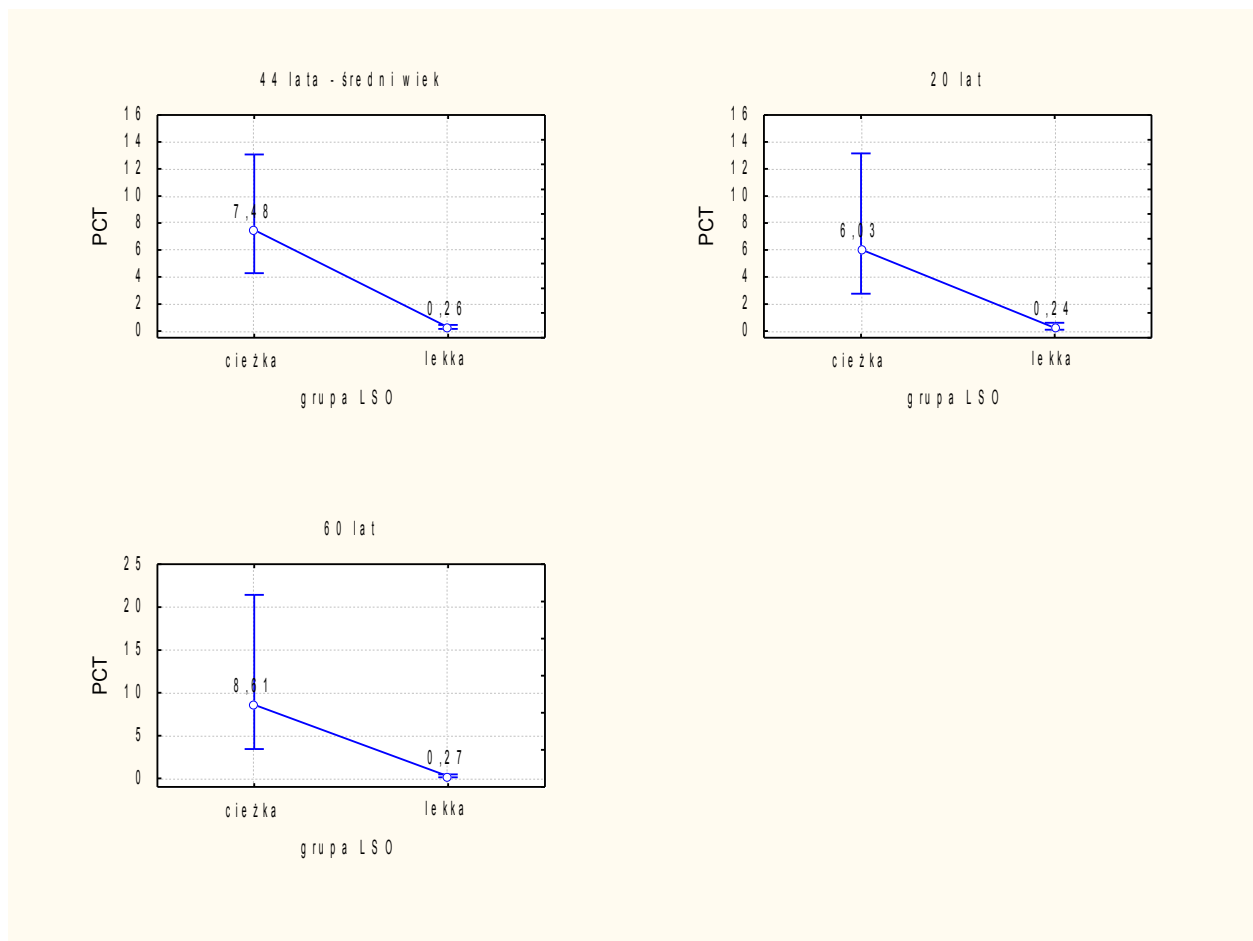
Biorąc pod uwagę różnicę w średnich wartościach wieku chorych w wyżej wymienionych grupach przeanalizowano jego wpływ na poziom PCT po urazie (rys. od 5 do 13 oraz tabele od 16 do 20). Wzięto pod uwagę średnie wartości PCT dla średniej wieku w obu grupach (44 lata) oraz przykładowo dla chorych w wieku 20 i 60 lat.

W pierwszej dobie po urazie wiek chorego ma znaczenie, tzn. wraz z wiekiem maleje różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy wyżej wymienionymi grupami chorych.

Rysunek 4 Średni poziom PCT u chorych w poszczególnych grupach dla wieku 20, 44 i 60 lat w dobie pierwszej

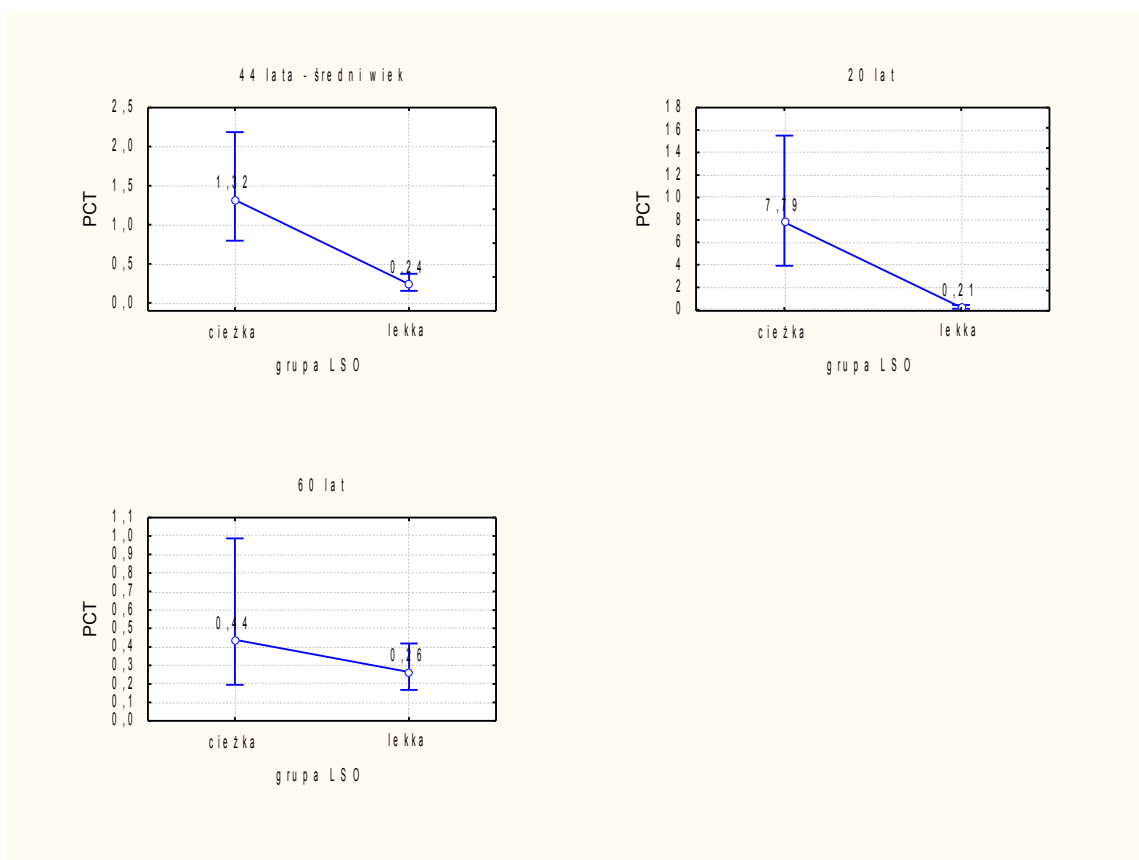


Rysunek 5 Średni poziom PCT u chorych w grupach badanej i kontrolnej dla wieku 20, 44 i 60 lat w dobie drugiej



W drugiej dobie czynnik zakłócający w postaci wieku nie ma znaczenia – bez względu na wiek różnica pomiędzy chorymi z niewielkimi obrażeniami ciała a chorymi z MOC jest znaczna.

Rysunek 6 Średni poziom PCT u chorych w poszczególnych grupach dla wieku 20, 44 i 60 lat w dobie trzeciej



W trzeciej i czwartej dobie czynnik wieku ma takie samo znaczenie jak w dobie pierwszej (rys. 6 i 7). Dane liczbowe zawiera tabela 16.

Rysunek 7 Średni poziom PCT u chorych w poszczególnych grupach dla wieku 20, 44 i 60 lat w dobie czwartej

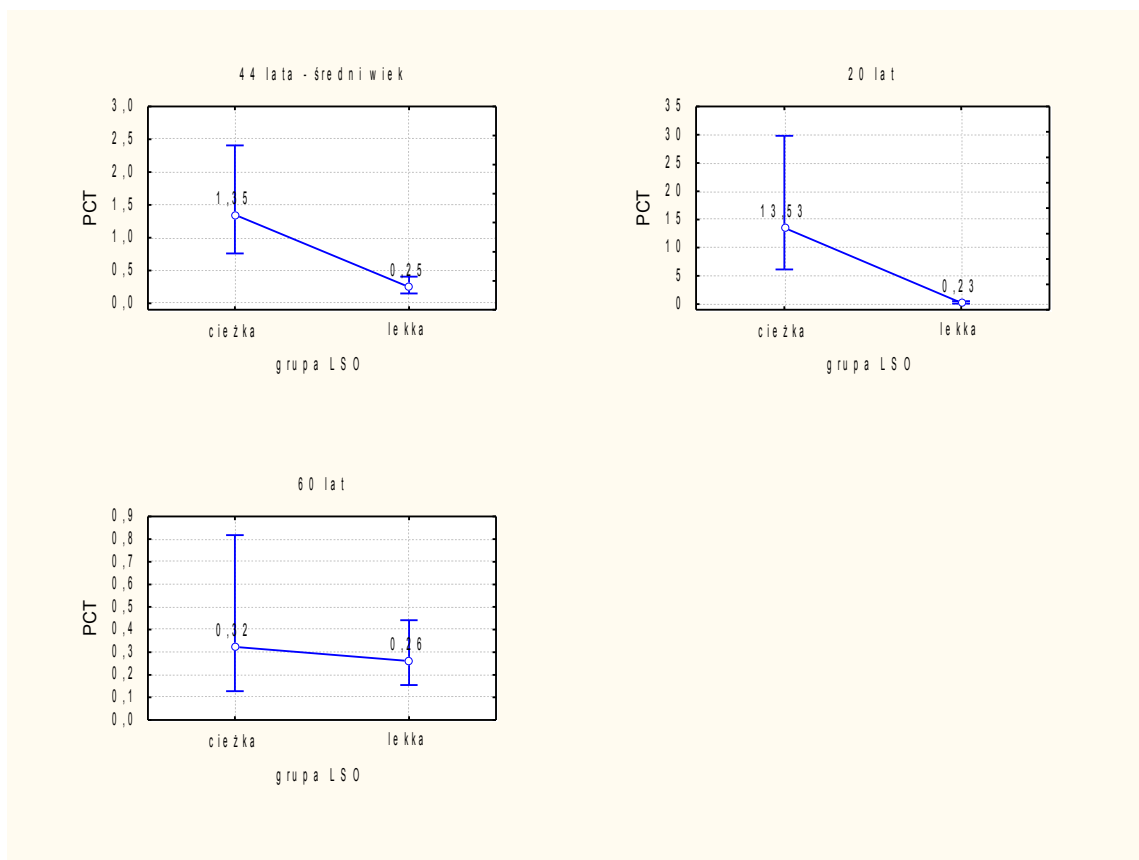
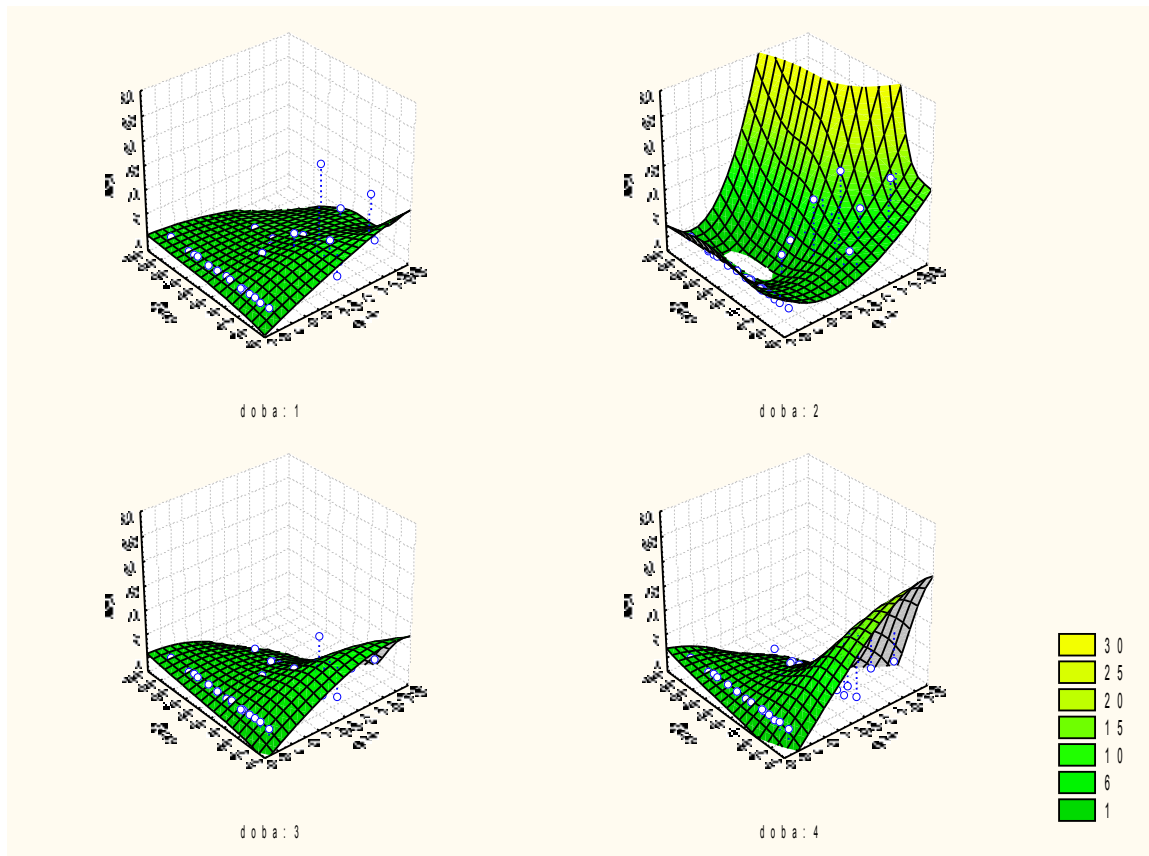


Tabela 16 Zestawienie danych w oparciu o wyżej wymienione wykresy

Grupy wiekowe	Różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy grupami (ng/ml)			
	Kolejne doby po urazie			
	1	2	3	4
20 lat	5,92	5,79	7,58	13,3
44 lata	1,37	7,22	1,08	1,1
60 lat	0,44	8,34	0,18	0,06

Rysunek 8 Poziom PCT, wiek chorych oraz stopień ciężkości obrażeń ciała w kolejnych 4 dobach



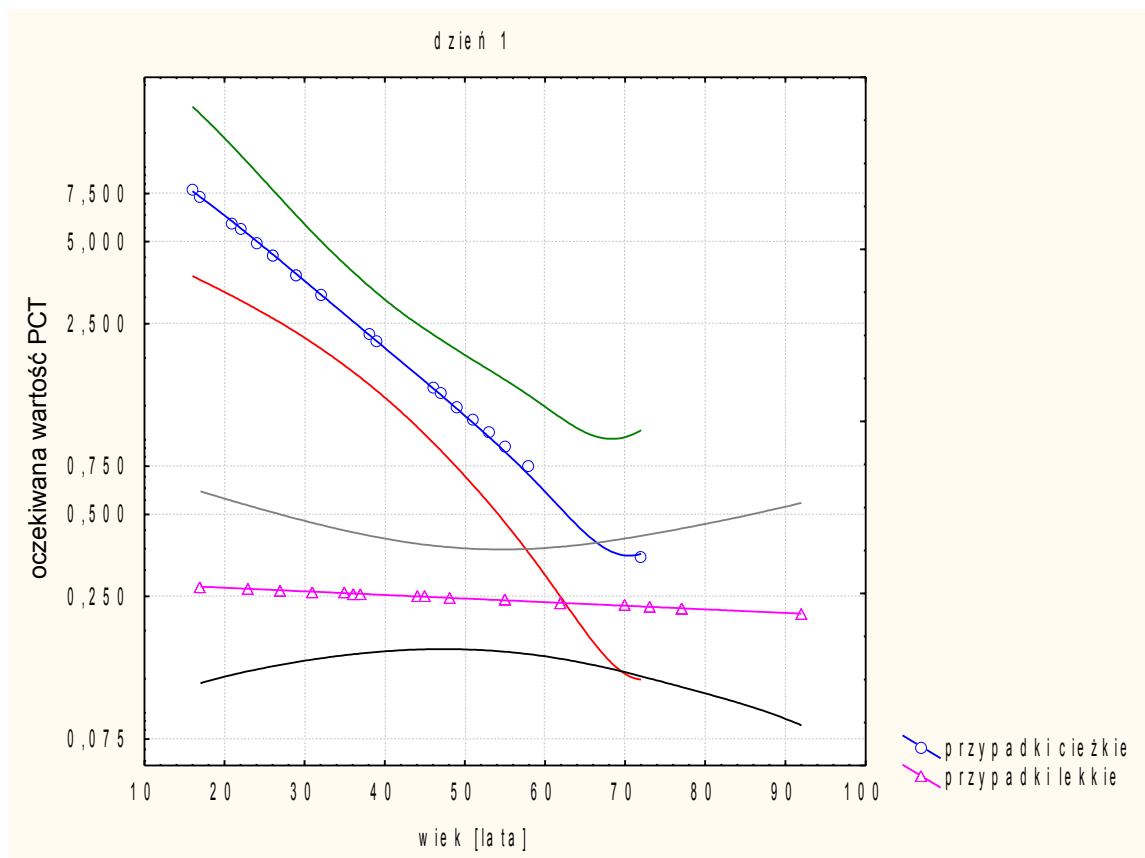
Chorzy z niewielkimi obrażeniami ciała wykazują wyrównany, tzn. niezależny od wieku, poziom PCT. U pacjentów z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała poziom PCT jest tym mniejszy im osoby te są starsze (wyjątek stanowi doba druga).

Tabela 17 Ocena istotności statystycznej wpływu wieku na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w kolejnych dobach po urazie (Grupa LSO*Wiek)

	Poziom prawdopodobieństwa testowego ($p < 0.05$)
Dzień 1	0.002727
Dzień 2	0.762492
Dzień 3	0.000019
Dzień 4	0.000004

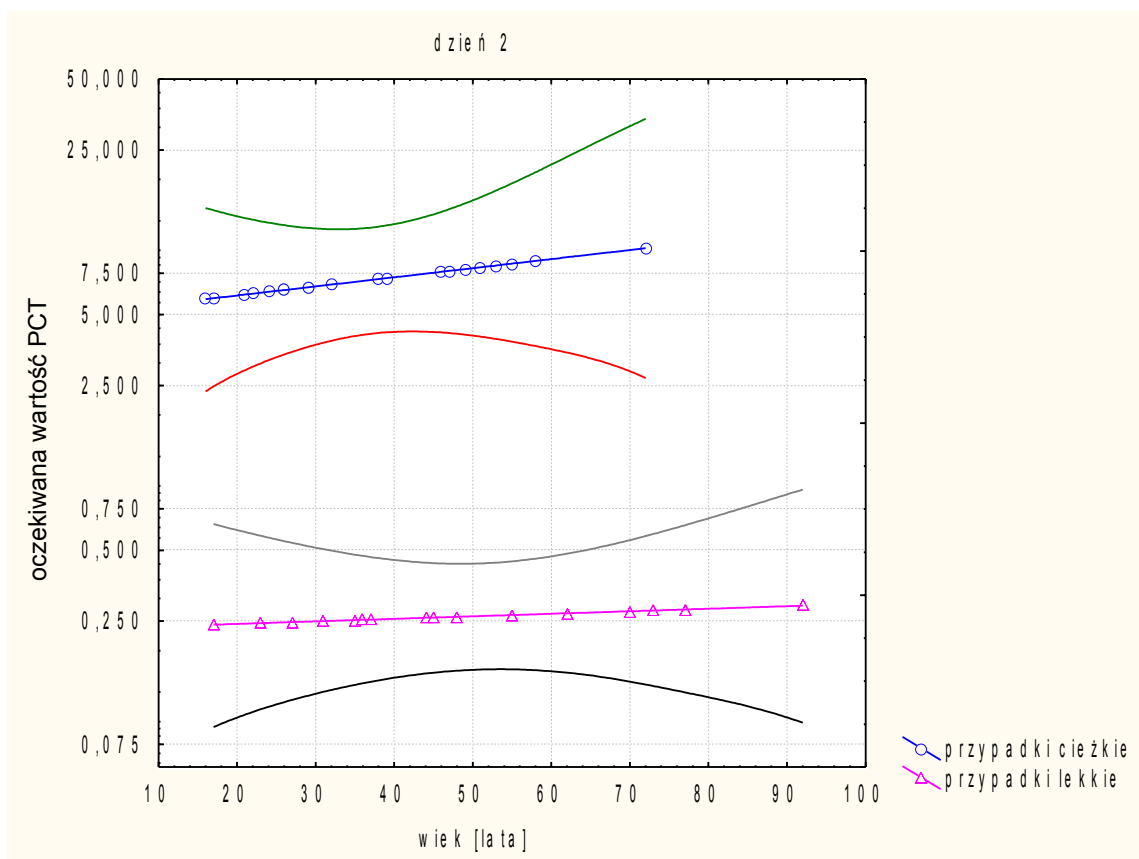
Wykazano istotność statystyczną wpływu wieku na średnie stężenie PCT u chorych z MOC, gdzie ciężkość urazu wyrażono za pomocą liczbowej skali obrażeń (LSO), w dobie pierwszej, brak istotności statystycznej wpływu wieku na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w dobie drugiej, a w dobie trzeciej i czwartej, podobnie jak w dobie pierwszej różnice są znamienne statystycznie.

Rysunek 9 Poziom PCT a wiek chorych w poszczególnych grupach w dobie pierwszej



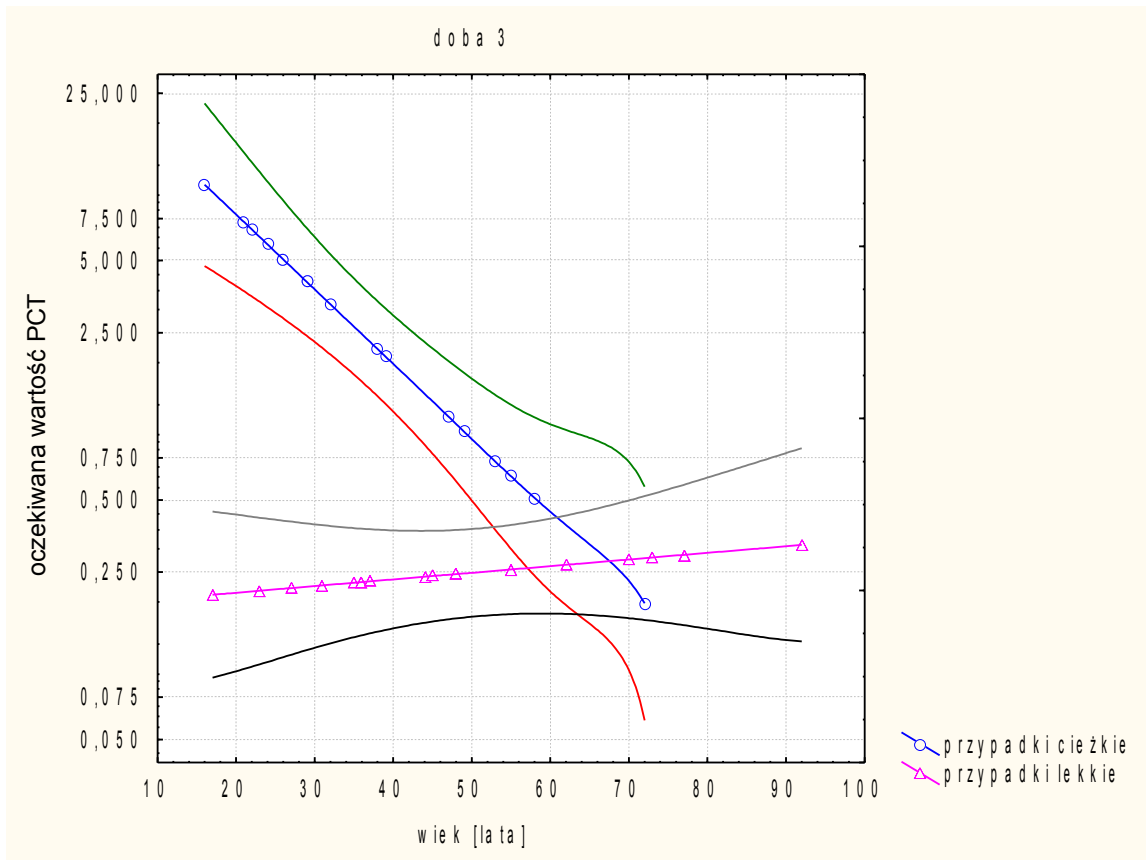
Różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy grupami w dobie pierwszej jest duża u chorych „młodych” i mała dla osób w podeszłym wieku. Średnia wartość PCT u młodych chorych z MOC sięga 7,5 ng/ml, a u chorych z niewielkimi obrażeniami nie przekracza poziomu 0,25 ng/ml. U pacjentów w podeszłym wieku średnia wartość PCT w obu grupach jest do siebie zbliżona i wynosi 0,25 ng/ml.

Rysunek 10 Poziom PCT a wiek chorych w poszczególnych grupach w dobie drugiej



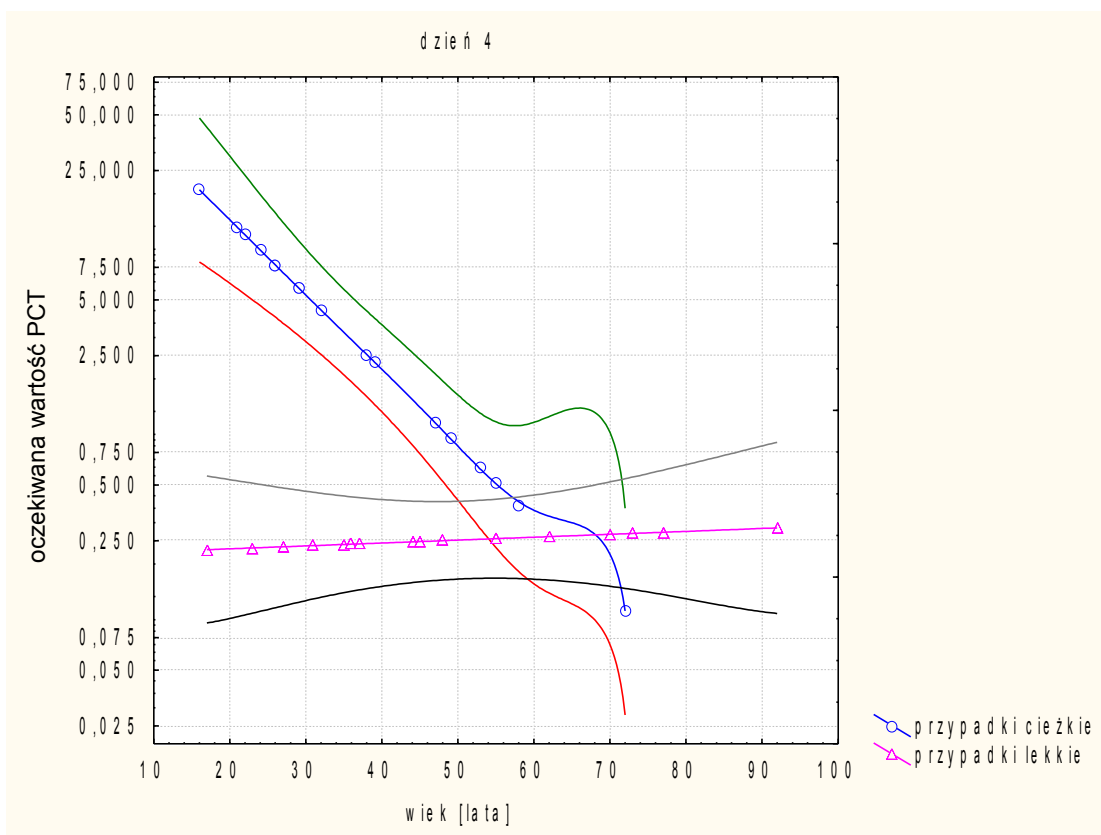
Doba druga stanowi wyjątek, a mianowicie różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy wyżej wymienionymi grupami nie zależy od wieku chorych. Średnia wartość PCT u młodych chorych z MOC osiąga poziom 7,5 ng/ml, a u chorych z niewielkimi obrażeniami nie przekracza 0,25 ng/ml. U pacjentów w podeszłym wieku sytuacja wygląda podobnie jak u chorych młodych.

Rysunek 11 Poziom PCT a wiek chorych w poszczególnych grupach w dobie trzeciej



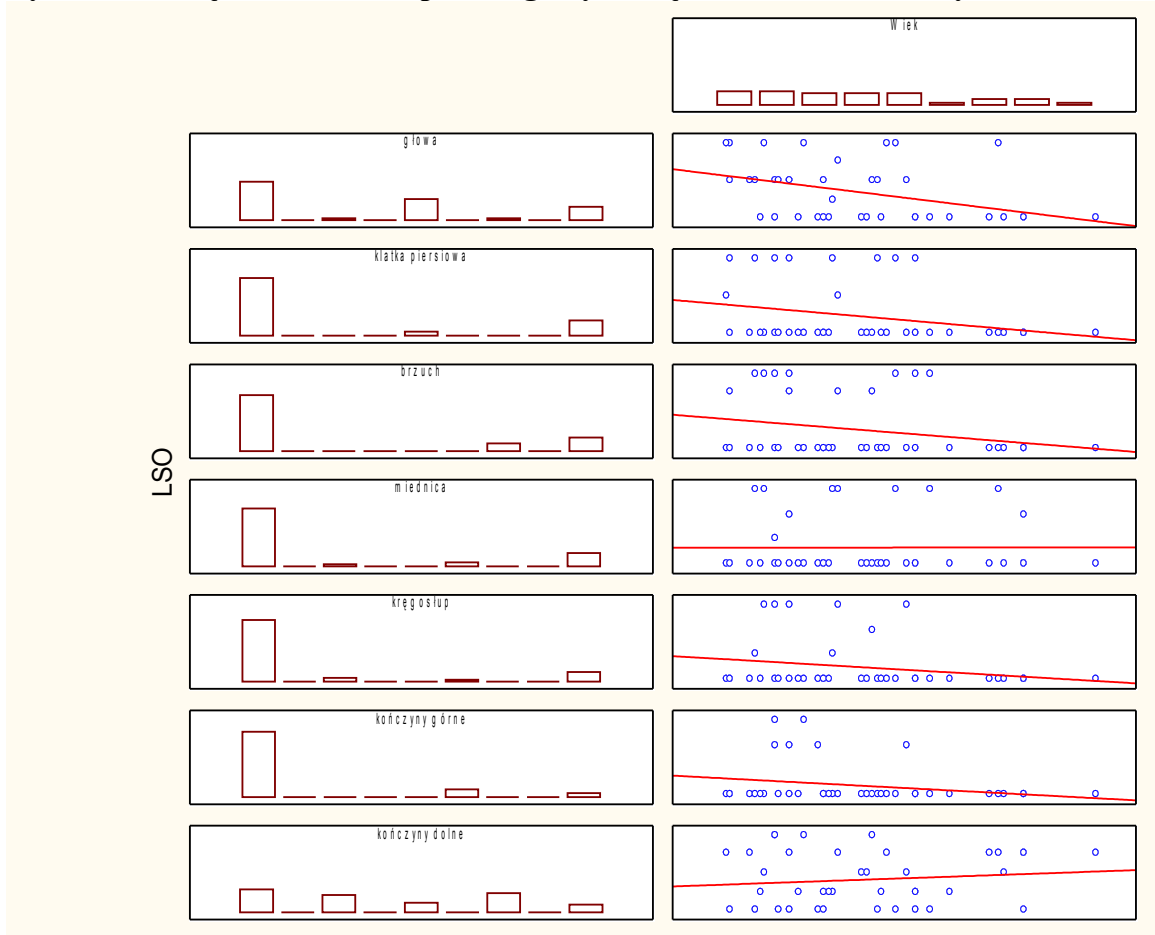
W dobie 3 i 4 sytuacja jest identyczna jak w dobie pierwszej.

Rysunek 12 Poziom PCT a wiek chorych w poszczególnych grupach w dobie czwartej



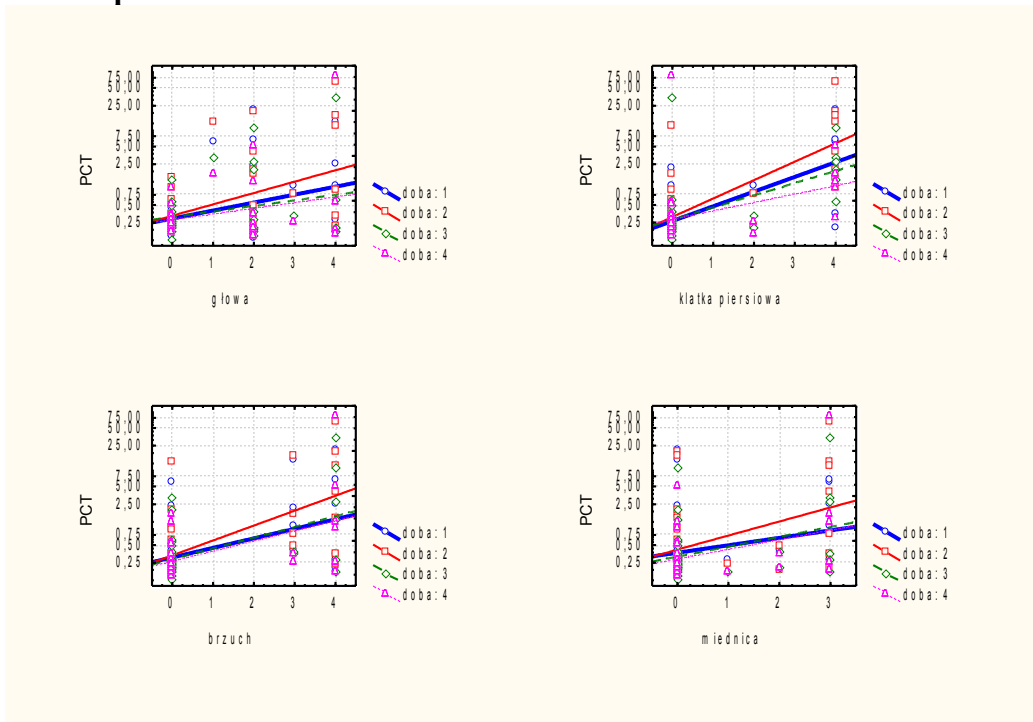
Zbadano także zależność pomiędzy poziomem PCT a obrażeniami poszczególnych części ciała wg LSO (rysunki od 13 do 15 oraz tabele od 18 do 25).

Rysunek 13 Ciężkość obrażeń poszczególnych części ciała a wiek chorych

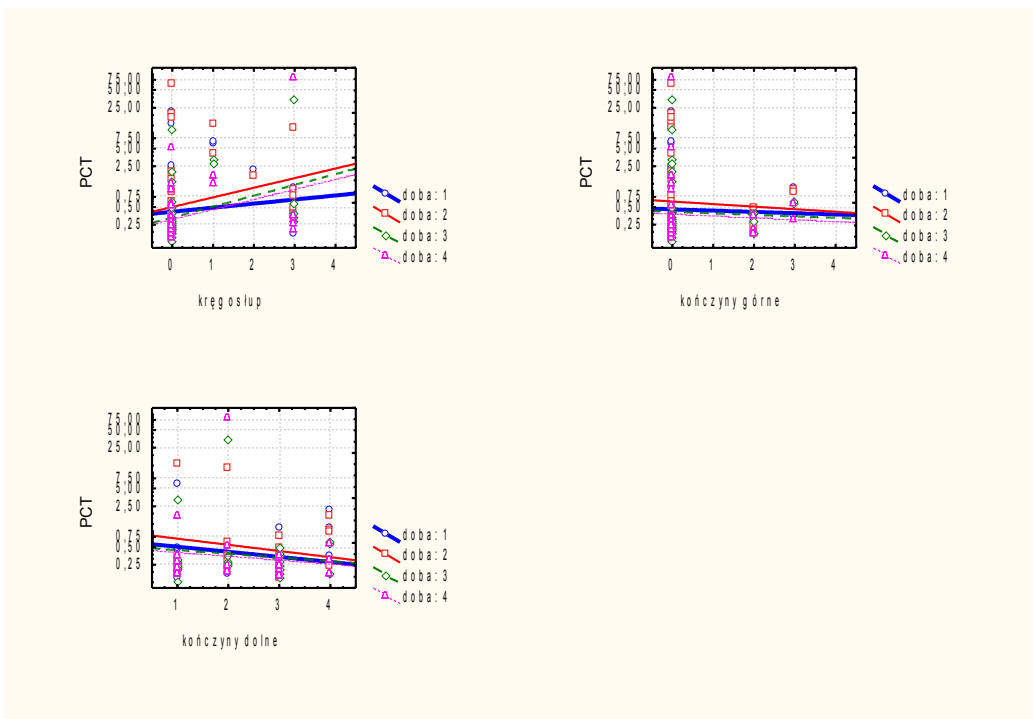


Ciężkość obrażeń (LSO), bez względu na to jakiej dotyczą okolicy, jest najwyższa u ludzi młodych. Wraz z wiekiem zmniejsza się ciężkość obrażeń poszczególnych części ciała za wyjątkiem obrażeń kończyn dolnych (ciężkość obrażeń w zakresie kończyn dolnych wykazuje niewielką tendencję wzrostową). Natomiast ciężkość obrażeń miednicy utrzymuje się mniej więcej na tym samym poziomie bez względu na wiek chorych.

Rysunek 14 Poziom PCT a obrażenia poszczególnych okolic ciała w kolejnych 4 dobach po urazie



Rysunek 15 Poziom PCT a obrażenia poszczególnych okolic ciała w kolejnych 4 dobach po urazie (ciąg dalszy)



Bez względu na to, jakiej okolicy dotyczył uraz, najwyższe wartości PCT odnotowywano w dobie drugiej. Natomiast najwyższe wartości prokalcytoniny wiążą się z obrażeniami klatki piersiowej i brzucha (odpowiednio 7,5 i 5,0 ng/ml). Obrażenia

tych okolic są najbardziej związane z wystąpieniem krwotoku (wstrząsu). Obrażenia pozostałych okolic ciała charakteryzują się znacznie niższymi wartościami PCT: głowa, miednica oraz kręgosłup do 2,5 ng/ml, kończyny górne i dolne do 0,75 ng/ml. W przypadku obrażeń głowy, klatki piersiowej, brzucha, miednicy oraz kręgosłupa średnia wartość PCT wzrasta w kolejnych dobach po urazie. Natomiast w przypadku kończyn, zarówno górnych jak i dolnych, odnotowuje się niewielką tendencję spadkową w kolejnych 4 dobach po urazie.

Tabela 18 Istotność statystyczna wpływu urazu poszczególnych części ciała na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w kolejnych 4 dobach

Parametr	Poziom parametru	Ocena	SEE	LCI	UCI	Z	Pr > Z
Intercept		-1,34	0,28	-1,89	-0,78	-4,72	<.0001
Dzień	1	-0,16	0,26	-0,67	0,36	-0,59	0,5522
Dzień	2	-0,19	0,19	-0,57	0,19	-0,99	0,3213
Dzień	3	-0,18	0,12	-0,42	0,05	-1,51	0,1309
Dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Wiek		0,00	0,00	-0,01	0,01	0,57	0,5666
Przeżycie	0	1,59	0,55	0,51	2,66	2,89	0,0039
Zgon	1	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-
Głowa		0,24	0,14	-0,03	0,51	1,75	0,0800
Klatka piersiowa		0,06	0,10	-0,14	0,26	0,60	0,5469
Brzuch		0,36	0,12	0,12	0,59	2,93	0,0033
Miednica		0,01	0,18	-0,33	0,36	0,07	0,9478
Kręgosłup		0,60	0,23	0,14	1,05	2,57	0,0101
Kończyny górne		-0,30	0,35	-0,98	0,39	-0,85	0,3959
Kończyny dolne		-0,17	0,11	-0,40	0,05	-1,54	0,1239

Chorzy z MOC, którzy przeżyli mieli eksponenta (1,59) czyli 4,9 razy niższe stężenie PCT w porównaniu z chorymi, którzy zmarli (oszacowanie cząstkowe). Eksponenta czyli funkcja wykładnicza o podstawie równej e (podstawa logarytmu naturalnego).

Na podstawie oszacowań (**ocena** – trzecia kolumna) parametrów modelu można obliczyć oczekiwaną wartość stężenia prokalcytoniny u chorego w danej konkretnej sytuacji (biorąc pod uwagę dzień oznaczenia parametru, wiek pacjenta, przeżycie lub też jego brak oraz LSO). **SEE** oznacza błąd standardowy oszacowania (oceny) – miara

dokładności oszacowania, **LCI** i **UCI** – dolny i górny kraniec 95% przedziału ufności oceny, **Z** – statystyka testowa – na jej podstawie obliczono **Pr** – prawdopodobieństwo testowe danego testu badającego, czy ocena jest statystycznie istotna.

Doba 4 została „potraktowana” jako punkt odniesienia w stosunku do pozostałych dni. Dlatego też ocena i w ślad za tym błąd standardowy oszacowania (oceny) w dobie 4 są równe zero.

Tabela 19 Istotność statystyczna wpływu urazów głowy na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w kolejnych 4 dobach

Parametr	Poziom parametru	Ocena	SEE	LCI	UCI	Z	Pr > Z
Głowa*dzień	1	-0,27	0,10	-0,46	-0,08	-2,78	0,0054
Głowa*dzień	2	-0,14	0,08	-0,29	0,00	-1,91	0,0560
Głowa*dzień	3	-0,06	0,03	-0,12	0,00	-2,00	0,0457
Głowa*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-

W dobie pierwszej i trzeciej istnieje istotność statystyczna wpływu urazów głowy, u chorych z MOC, na średnie stężenie PCT (odpowiednio $Z = 0,0054$ i $Z = 0,0457$).

Tabela 20 Istotność statystyczna wpływu urazów klatki piersiowej na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w kolejnych 4 dobach

Parametr	Poziom parametru	Ocena	SEE	LCI	UCI	Z	Pr > Z
Klatka piersiowa*dzień	1	0,61	0,11	0,39	0,83	5,54	<.0001
Klatka piersiowa*dzień	2	0,55	0,09	0,38	0,72	6,44	<.0001
Klatka piersiowa*dzień	3	0,26	0,04	0,19	0,33	7,15	<.0001
Klatka piersiowa*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-

W kolejnych trzech dobach po urazie występuje istotność statystyczna wpływu urazów klatki piersiowej, u chorych z MOC, na średnie stężenie PCT (odpowiednio $Z < 0,001$).

Tabela 21 Istotność statystyczna wpływu urazów jamy brzusznej na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w kolejnych 4 dobach

Parametr	Poziom	Ocena	SEE	LCI	UCI	Z	Pr > Z
----------	--------	-------	-----	-----	-----	---	---------

	para- metru						
Brzuch*dzień	1	-0,24	0,11	-0,45	-0,02	-2,12	0,0342
Brzuch*dzień	2	-0,22	0,08	-0,38	-0,06	-2,71	0,0068
Brzuch*dzień	3	-0,06	0,03	-0,13	0,01	-1,74	0,0814
Brzuch*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-

W dobie pierwszej i drugiej występuje istotność statystyczna wpływu urazów jamy brzusznej u chorych z MOC, na średnie stężenie PCT (odpowiednio $Z = 0,0342$ i $Z = 0,0068$).

Tabela 22 Istotność statystyczna wpływu urazów miednicy na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w kolejnych 4 dobach

Parametr	Poziom para- metru	Ocena	SEE	LCI	UCI	Z	Pr > Z
Miednica*dzień	1	-0,05	0,16	-0,37	0,27	-0,32	0,7458
Miednica*dzień	2	0,18	0,10	-0,01	0,38	1,89	0,0592
Miednica*dzień	3	0,01	0,05	-0,09	0,10	0,19	0,8479
Miednica*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-

Brak istotności statystycznej wpływu urazów miednicy na średnie stężenie PCT w kolejnych dobach ($Z > 0,05$).

Tabela 23 Istotność statystyczna wpływu urazów kręgosłupa na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w kolejnych 4 dobach

Parametr	Poziom para- metru	Ocena	SEE	LCI	UCI	Z	Pr > Z
Kręgosłup*dzień	1	-0,71	0,21	-1,13	-0,29	-3,30	0,001
Kręgosłup*dzień	2	-0,55	0,14	-0,81	-0,28	-4,06	<.0001
Kręgosłup*dzień	3	-0,25	0,06	-0,36	-0,13	-4,08	<.0001
Kręgosłup*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-

W kolejnych trzech dobach po urazie występuje istotność statystyczna wpływu urazów kręgosłupa, u chorych z MOC, na średnie stężenie PCT (odpowiednio $Z = 0,001$ i $Z < 0,001$).

Tabela 24 Istotność statystyczna wpływu urazów kończyn górnych na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w kolejnych 4 dobach

Parametr	Poziom parametru	Ocena	SEE	LCI	UCI	Z	Pr > Z
Kończyny górne*dzień	1	0,50	0,27	-0,02	1,02	1,90	0,0575
Kończyny górne*dzień	2	0,30	0,20	-0,10	0,69	1,46	0,1453
Kończyny górne*dzień	3	0,05	0,12	-0,18	0,28	0,40	0,6876
Kończyny górne*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-

Brak istotności statystycznej wpływu urazów w zakresie kończyn górnych na średnie stężenie PCT w kolejnych dobach ($Z > 0,05$)

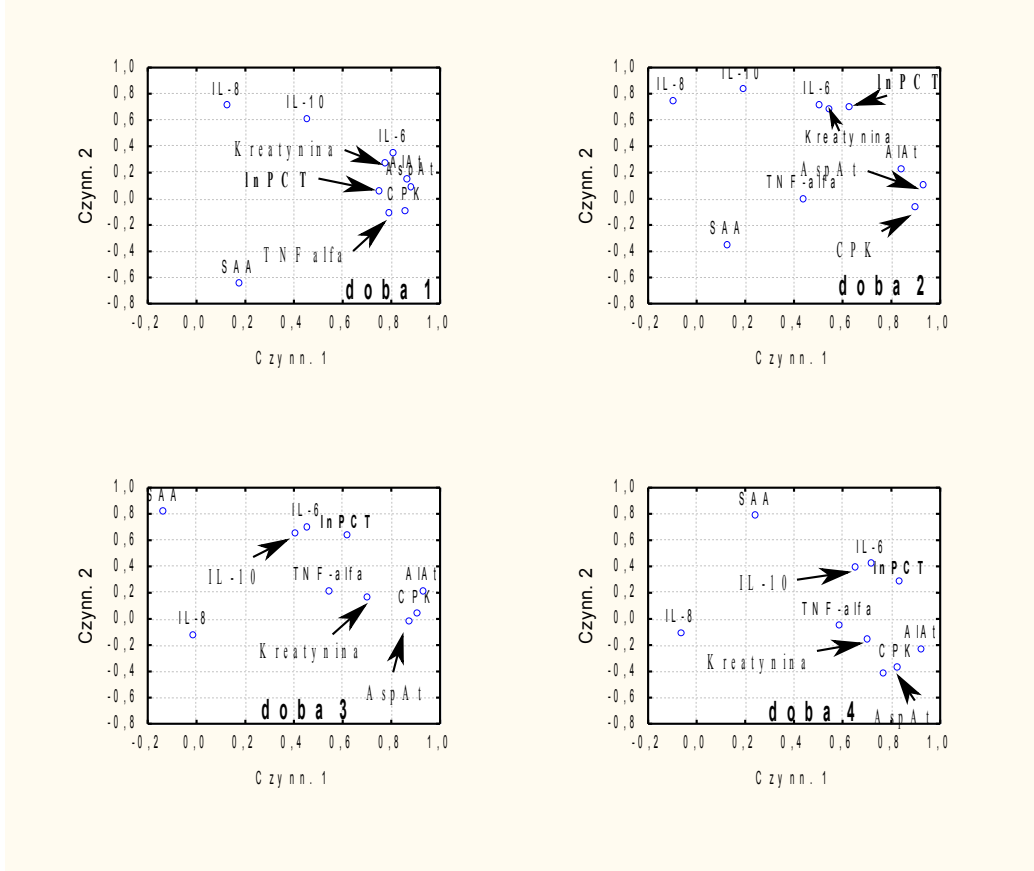
Tabela 25 Istotność statystyczna wpływu urazów kończyn dolnych na średnie stężenie PCT u chorych z MOC w kolejnych 4 dobach

Parametr	Poziom parametru	Ocena	SEE	LCI	UCI	Z	Pr > Z
Kończyny dolne*dzień	1	0,18	0,13	-0,08	0,45	1,36	0,1739
Kończyny dolne*dzień	2	0,17	0,10	-0,03	0,36	1,70	0,0891
Kończyny dolne*dzień	3	0,12	0,06	0,01	0,24	2,07	0,0387
Kończyny dolne*dzień	4	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-

Za wyjątkiem doby trzeciej brak istotności statystycznej wpływu urazów w zakresie kończyn dolnych na średnie stężenie PCT ($Z > 0,05$).

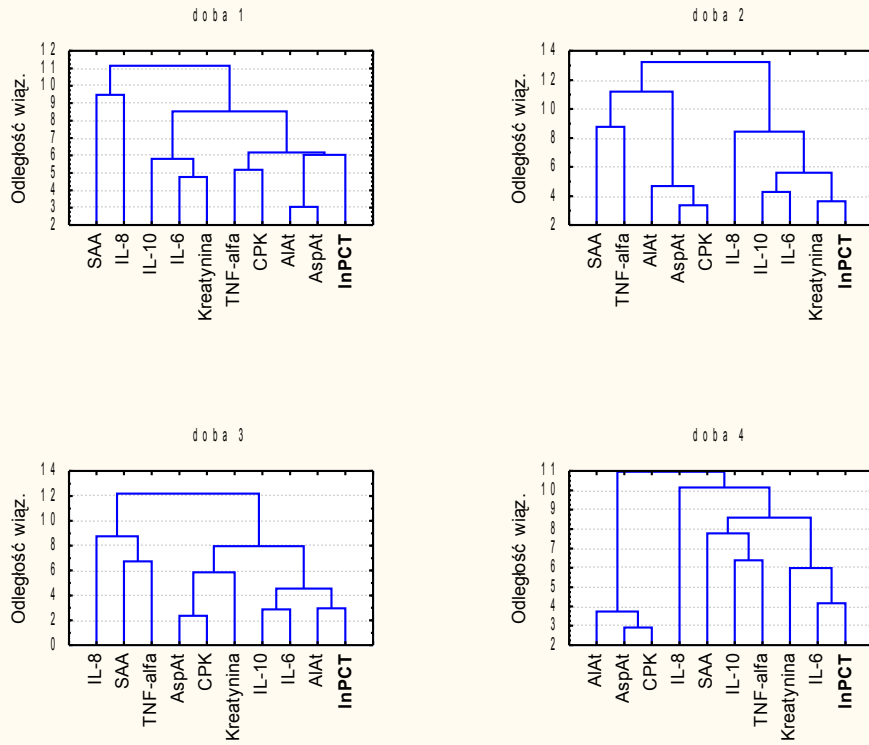
Próbowano również określić zależność pomiędzy PCT a innymi zmiennymi oraz określić zdolność samej PCT w różnicowaniu chorych z powikłaniami i bez powikłań płucnych (rysunki od 16 do 18 oraz tabela 26).

Rysunek 16. Analiza głównych składowych w kolejnych 4 dobach po urazie

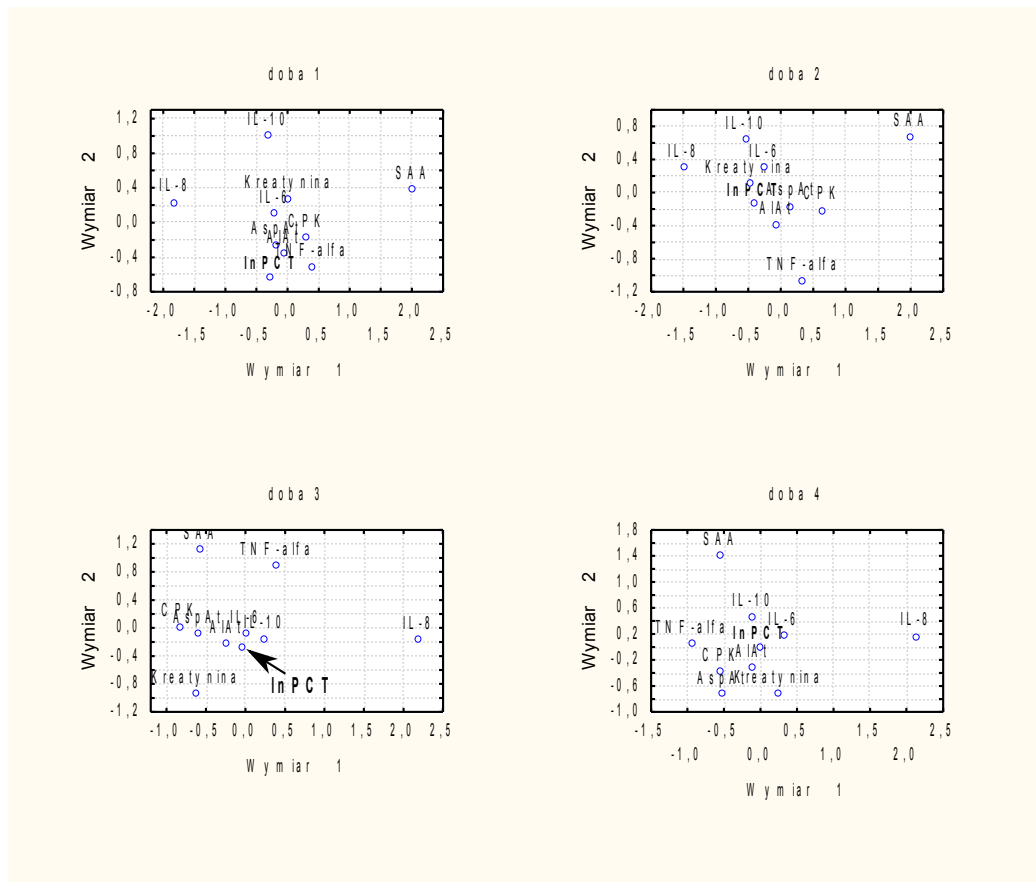


Wokół PCT, w kolejnych 4 dobach po urazie, najbliższej znajduje się IL-6.

Rysunek 17. Analiza skupień w kolejnych 4 dobach po urazie



Rysunek 18 Skalowanie wielowymiarowe macierzy odległości zmiennych standaryzowanych w kolejnych 4 dobach po urazie



Powyższe rysunki (16, 17, 18) ilustrują trzy różne modele statystyczne badania związku pomiędzy PCT a innymi zmiennymi wziętymi pod uwagę.

W pierwszym modelu zmienną o współzależnym „zachowaniu się” w stosunku do PCT w kolejnych 4 dobach po urazie wydaje się być IL-6 (na wymienionych rysunkach znajduje się ona najbliżej PCT).

W drugim modelu statystycznej analizy danych IL-6 wykazuje daleko idące podobne zachowanie się w stosunku do PCT w dobie 2,3 oraz 4. Analogiczna sytuacja występuje w przypadku trzeciej metody statystycznej (tu również odnotowuje się zbliżone zachowanie się IL-6 w stosunku do PCT w dobie 2,3 i 4).

Tabela 26. Krokowa analiza dyskryminacyjna

	Lambda Wilksa -wyznacza istotność statystyczną mocy dyskryminacyjnej (wartość 0 – maksymalna moc dyskryminacyjna; 1 – brak mocy dyskryminacyjnej)	Częstkowa lambda Wilksa (wkład danej zmiennej w dyskryminacji grup)	Poziom p	Tolerancja (wartość ta opisuje nadmiarowość danej zmiennej)
Kreatynina	0,009191	0,851116	0,323535	0,066426
AspAt	0,010450	0,748599	0,131749	0,033984
AlAt	0,012899	0,606450	0,030169	0,013769
PCT	0,021881	0,357502	0,000746	0,040903
TNF alfa	0,015435	0,506792	0,008586	0,069252
IL-6	0,012991	0,602140	0,028700	0,118761
IL-10	0,010022	0,780505	0,176453	0,115801
WBC	0,012566	0,622490	0,036218	0,103479

W analizie dyskryminacyjnej doboru zmiennych do modelu dokonano na drodze analizy krokowej postępującej. W tabeli 26 zaprezentowano tylko te zmienne, których wartości cząstkowej lambdy Wilksa (wkład danej zmiennej w różnicowaniu grup chorych) jest najbardziej zbliżony do wartości uzyskanej przez PCT.

Prokalcytonina spośród wyżej wymienionych parametrów wykazuje największy wkład w różnicowaniu chorych z powikłaniami płucnymi w postaci ALI i ARDS od pacjentów bez takich powikłań (wartość cząstkowej Lambdy Wilksa najbardziej zbliżona jest do 0). Wydaje się więc, że PCT byłaby dobrym markerem rokującym wystąpienie lub też brak powikłań płucnych w stosunku, na przykład, do tak powszechnie stosowanego oznaczenia jakim jest poziom leukocytozy (WBC).

5. Omówienie

W ostatnich latach, głównie z powodu ciągłego rozwoju szybkich środków transportu, powiększania się aglomeracji ludzkich i starzenia się populacji, na całym świecie notuje się wzrost częstości urazów, zwłaszcza ciężkich [2, 8, 9, 13, 15, 47]. Wśród poszkodowanych dominują młodzi mężczyźni, o średniej wieku około 45 lat [2, 14, 15, 66]. Mimo szybkiego rozwoju medycyny i nowych „zdobyczy” – zarówno w dziedzinie diagnostyki, jak i leczenia – śmiertelność w ciężkich, zwłaszcza mnogich obrażeniach ciała pozostaje bardzo wysoka i sięga według różnych autorów 10, 15 a nawet 30% [1, 2, 14, 17, 34, 47].

Wobec coraz sprawniejszej pomocy przedszpitalnej i coraz dokładniejszej diagnostyki obrazowej, wstrząs krwotoczny i obrażenia centralnego systemu nerwowego tracą swoją dominującą pozycję jako przyczyny zgonu, a na pierwsze miejsce wysuwa się towarzysząca rozległym, pourazowym zniszczeniom tkanek, nadmierna aktywacja układu odpornościowego, prowadząca poprzez zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (SIRS) [3, 12], do niewydolności narządowej (MODS, MOF) [20, 26, 27, 28, 34, 59, 76]. Stąd też aktualnie znaczna część badań światowych próbuje uzyskać informacje o ewentualnym rokowaniu u chorego poprzez ocenę nasilenia odpowiedzi zapalnej, wyciągając wnioski na podstawie poziomu takich markerów jak CRP, niektórych cytokin, rozpuszczalnych receptorów leukocytarnych i molekuł adhezyjnych, czy prokalcytoniny [26, 53, 67, 70]. Oznaczenia powyższe, ze względu na ich cenę i różnice wyników wynikające z metodyki, wciąż jeszcze nie stanowią jednak standardu diagnostycznego w Polsce w przeciwieństwie do wielu innych krajów europejskich.

Najczęstszymi powikłaniami w przebiegu choroby pourazowej są powikłania septyczne i płucne, spośród których najgroźniejsze to ALI (*Acute Lung Injury*) i ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*). Przyczyny wystąpienia ALI dzieli się na bezpośrednie (np. stłuczenie płuca) i pośrednie, tj. rozwijające się w przebiegu leczenia ciężkiego urazu zlokalizowanego poza klatką piersiową. Najcięższą formą ALI jest ARDS. W pełni rozwinięty ARDS (tj. u chorych leczonych co najmniej przez kilka dni) może prowadzić do śmierci z powodu nieodwracalnych zmian w samych płucach

(zespół błon szklistych dorosłych) lub z powodu następowego rozwinięcia się zespołu niewydolności wielonarządowej (MODS).

W niniejszej pracy autor wziął pod uwagę wspomnianą prokalcytoninę (PCT) w aspekcie jej wykorzystania jako markera powikłań płucnych u chorych z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała. PCT jest prohormonem dla kalcytoniny, która wspólnie z parathormonem bierze udział w regulacji gospodarki wapniowo – fosforanowej w organizmie człowieka.

Z punktu widzenia historycznego, pierwsze wzmianki na temat nie bezpośrednio PCT, lecz kalcytoniny pochodzą z roku 1977 i zostały zawarte w prestiżowym czasopiśmie Lancet. Autorzy tacy jak Gillquist, Larssen oraz Sjødahl zastanawiali się nad przyczyną występowaniu hipokalcemii u chorych z ostrym zapaleniem trzustki. Odkryli oni, iż podwyższony poziom wspomnianej kalcytoniny koreluje z „ostrą” fazą tej ciężkiej choroby.

W późniejszym i już współczesnym piśmiennictwie naukowym porusza się temat prokalcytoniny jako markera stanu zapalnego. Wykazano ścisły związek pomiędzy poziomem omawianej glikoproteiny w surowicy krwi, a stopniem nasilenia odpowiedzi zapalnej ustroju, który z kolei jest ściśle związany ze stopniem ciężkości obrażeń ciała. Podkreśla się użyteczność tego prohormonu w różnicowaniu infekcji o etiologii bakteryjnej, czy też grzybiczej (wysoki poziom PCT) w zestawieniu z infekcjami o podłożu wirusowym (wartości PCT praktycznie nie odbiegające od przyjętej normy). Ten fakt wykorzystywany jest w wielu działach medycyny, nie tylko w zakresie szeroko rozumianej chirurgii urazowej, ale także w chirurgii ogólnej, pediatrii, neurologii, kardiologii i innych.

Natomiast stosunkowo niewiele prac poświęca się tematowi wspomnianych powikłań płucnych w postaci ALI czy ARDS będących następstwem ciężkiego urazu i wykorzystaniu prokalcytoniny w ich rozpoznawaniu.

W niniejszej pracy autor wziął pod uwagę w sumie 40 chorych: grupę badaną stanowiło 20 pacjentów z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała - ciężkość obrażeń została określona za pomocą Liczbowej Skali Obrażeń (LSO) na co najmniej 7

punktów. Do grupy kontrolnej zaliczono chorych z lekkimi obrażeniami (wartość LSO nie przekraczająca 2 punktów). Jak już wspomniano we wstępie niniejszej pracy, Liczbowa Skala Obrażeń jest anatomiczną skalą ciężkości obrażeń stosowaną głównie w Polsce. W pozostałych krajach oraz w piśmiennictwie głównie anglojęzycznym najczęściej stosowany jest system AIS-ISS [1, 6, 41, 47, 68].

Najczęstszymi przyczynami mnogich obrażeń ciała w Polsce są wypadki komunikacyjne oraz upadki z wysokości [8, 9]. W grupie badanej, u 15 osób mnogie obrażenia ciała spowodowane były urazami komunikacyjnymi, u kolejnych 3 były powodem upadku z wysokości oraz u 2 pozostałych wynikały z ugodzenia ostrym narzędziem (tabela 7). U zdecydowanej większości chorych doszło do obrażeń głowy i szyi - 17 przypadków, u 9 pacjentów odnotowano różnego stopnia obrażenia w zakresie klatki piersiowej, a u 8 jamy brzusznej. U 6 osób stwierdzono urazy kręgosłupa, u 9 z zakresu kończyn górnych i u 12 kończyn dolnych (tabela 7). Rozkład obrażeń w prezentowanym materiale nie odbiega od doniesień innych autorów [8, 9, 14].

Natomiast w grupie kontrolnej najczęstszą przyczyną obrażeń były upadki jednopoziomowe z następowym stłuczeniem głowy i wstrząśnieniem mózgu – 8 przypadków, upadki jednopoziomowe z następowym złamaniem kości promieniowej typu *loco typico* – 6 osób. Ponadto u 5 pacjentów stwierdzono złamania w zakresie kostek (uraz skrętny) i u 1 chorego pourazowa amputacja paliczka ręki (uraz na maszynie do cięcia drewna).

Jak wynika z tabeli 7, 11 chorych w grupie badanej doznało ciężkich i bardzo ciężkich obrażeń ciała o ciężkości od 10 do 17 punktów LSO, a więc w strefie *dosis letalis 50* ciężkości urazu, a dalszych czterech w pobliżu maksymalnych wartości skali. Zwraca natomiast uwagę fakt, iż w badanej grupie chorych ani raz nie rozpoznano sepsy (tabela 10).

W innych doniesieniach, jak na przykład w pracy Jean-Francois Benoist [6] wśród 21 chorych z MOC (ISS > 16), w przeciwieństwie do niniejszego opracowania, odnotowano 4 przypadki sepsy. W powyższej pracy wykazano wyraźną różnicę pomiędzy poziomem PCT u chorych bez zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej, z

SIRS oraz u pacjentów z sepsą. Natomiast w przypadku białka C-reaktywnego odnotowano wyraźne „nakładanie” się wyników pomiędzy wyżej wymienionymi grupami chorych.

Typowe powikłania choroby pourazowej takie jak ALI i ARDS związane były wyłącznie z grupą badaną. Pierwsze z tych powikłań rozpoznano u 8 pacjentów, a drugie u 6 chorych (tabela 10). W sumie chorzy z powikłaniami płucnymi stanowili 70% badanych, są one więc pochodną ciężkości urazu.

W piśmiennictwie naukowym, np. wg. Aharonsona i Byko [2] im cięższy uraz tym rośnie częstość występowania powikłań płucnych w postaci ARDS i tak dla obrażeń 3 i więcej okolic ciała częstość ta jest wyższa od 10%.

U wszystkich chorych w grupie badanej przeprowadzono zabiegi operacyjne (średnia liczba zabiegów przypadająca na jednego poszkodowanego to 2,6). W tej grupie 5 chorych zmarło, co stanowi 20% ogółu pacjentów. U wszystkich tych pacjentów obserwowano powikłania w postaci ARDS. Odsetek zgonów nie wykracza poza dane podawane w literaturze fachowej [1, 2, 14, 17, 34, 47].

W grupie kontrolnej, a więc wśród chorych z niewielkimi obrażeniami ciała, nie odnotowano powikłań ani zgonów.

Podsumowując, grupa badana i kontrolna różniły się (z założenia) ciężkością obrażeń, ale także wiekiem chorych, którego średnia w grupie kontrolnej wynosiła ponad 50 lat, a w grupie badanej tylko 37,5 roku (tabela 8). Graficznie przedstawiono to również na rysunku 1. Obie różnice są znamienne statystycznie ($p < 0.05$). Natomiast niewielka różnica odsetka kobiet i mężczyzn nie jest znamieną statystycznie.

W niniejszej pracy wzięto pod uwagę 10 parametrów biochemicznych, a mianowicie: kreatyninę, CPK, AspAt, AlAt, prokalcytoninę, $TNF\alpha$, interleukiny IL-6, IL-8, IL-10 oraz S-amyloid A (SAA). Spośród badanych parametrów laboratoryjnych jedynie poziom kreatyniny w osoczu pozostawał w normie nie tylko w grupie kontrolnej, z lekkimi obrażeniami ciała, ale i w badanej, z obrażeniami ciężkimi. W grupie kontrolnej nie stwierdzono również znaczącego wzrostu AspAt, AlAt i PCT. Najbardziej wzrosły tu wartości SAA (przekraczając normę czterdziestokrotnie), IL-8 –

siedmiokrotnie i IL-6 – czterokrotnie. Średnia wartość CPK wyniosła tu ponad dwukrotność normy, a IL-10 prawie dwukrotność. Wzrasta również poziom TNF α , ale bardzo nieznacznie.

Zupełnie inaczej rzecz się miała w grupie badanej. Ciężki uraz przyczyniał się do dwudziestokrotnego wzrostu PCT, sześć- i pięciokrotnego wzrostu AspAt i AlAt, podobnie jak IL-6 i IL-10, a już tylko dwukrotnego wzrostu poziomu TNF α i SAA. Zdawać by się więc mogło, że PCT było tu najczulszym wskaźnikiem, choć sumarycznie, w odniesieniu do wartości prawidłowych najwyższy wzrost obserwowano jednak w przypadku SAA – w grupie badanej jego średnia wartość przekraczała normę około 100 razy. Natomiast tak mierzony wzrost IL-6 był tylko dwudziestokrotny, a PCT i IL-10 „jedynie” dziesięciokrotny (tabela 11). Ciekawą rzeczą natomiast jest to, że nie stwierdzono różnicy poziomów IL-8 pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Jak już wcześniej wspomniano znaczna część badań światowych próbuje uzyskać informacje o stopniu nasilenia stanu zapalnego i ewentualnym rokowaniu u chorego poprzez ocenę odpowiedzi zapalnej, wyciągając wnioski na podstawie poziomu na przykład CRP, niektórych cytokin zarówno pro- jak i przeciwzapalnych (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), rozpuszczalnych receptorów leukocytarnych i molekuł adhezyjnych oraz prokalcytoniny [6, 26, 32, 41, 53, 54, 57, 67, 70]. W zdecydowanej większości przypadków doniesienia te pokrywają się z powyższymi oszacowaniami, aczkolwiek w żadnej z prac nie ujęto wszystkich tych parametrów, które uwzględniono w tej pracy.

W przebiegu leczenia, w grupie badanej odnotowano 8 przypadków ostrego uszkodzenia płuc – ALI (*Acute Lung Injury*) i 6 przypadków zespołu ostrej niewydolności oddechowej – ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*). W grupie chorych z ALI jedynie u dwóch pacjentów odnotowano nieznaczny wzrost poziomu kreatyniny. U wszystkich wzrastał natomiast poziom AspAt (2 – 13 razy), CPK (7 – 50 razy), TNF α (2 – 8 razy), IL-6 (11 – 40 razy), IL-10 (3 – 20 razy) i SAA (5 – 25 razy). U 6 wzrósł poziom AlAt (1,5 do 12 razy), a u 5 PCT (2 – 26 razy) i IL-8 (2 – 5 razy). W przypadku kreatyniny nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnimi wartościami a normą dla tego parametru. W przypadku takich parametrów jak

AspAt, CPK, TNF α , IL-6 i IL-10 oraz SAA u wszystkich chorych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnimi wartościami, a normą dla danej zmiennej (tabela 11).

W grupie chorych z ARDS poziom kreatyniny wzrósł jedynie w jednym przypadku. U wszystkich wzrosły poziomy AspAt (2 – 11 razy), CPK (4 – 35 razy), TNF α (2 do 6 razy), IL-6 (7 – 65 razy) i u wszystkich SAA (6 – 35 razy). U 5 chorych stwierdzono wzrost AlAt (1.5 – 12 razy), u 4 wzrost PCT (4 – 68 razy), u 4 IL-8 (15 – 50 razy) i znów u 4 IL-10 (2 – 30 razy). Zaledwie w jednym przypadku odnotowano istotną statystycznie różnicę w poziomie kreatyniny w zestawieniu z normą. W przypadku parametrów takich jak AspAt, CPK, TNF α , IL-6 oraz SAA u wszystkich chorych odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnimi wartościami a normą dla danej zmiennej (tabela 12).

W żadnej z dostępnych autorowi prac nie zestawiono jednocześnie w/w parametrów. Autorzy tacy jak na przykład Frank M. Brunkhorst i Oliver K. Eberhard [11] porównywali skuteczność prokalcytoniny, neopteryny, IL-6 i CRP w różnicowaniu chorych z ARDS o podłożu infekcyjnym od tych bez potwierdzonego w badaniach mikrobiologicznych zakażenia. Pośród 27 chorych objętych badaniem u 17 z nich stwierdzono obecność ARDS o podłożu septycznym, a u pozostałych nie potwierdzono obecności zakażenia. Biorąc pod uwagę wyżej wymienione parametry biochemiczne, autorzy wykazali, że tylko poziomy prokalcytoniny i neopteryny były znacząco statystycznie wyższe u pacjentów „septycznych” niż u chorych „nieseptycznych”. Jedynie PCT nie wykazywała nakładania się wyników pomiędzy badanymi grupami. Podobnie jak w niniejszej pracy, parametry takie jak na przykład leukocytoza, nie stały się czynnikami różnicującymi w/w chorych. Podsumowaniem obserwacji była sugestia, iż poziom PCT powyżej 5 ng/ml odpowiada obecności ARDS z towarzyszącą posocznicą. Natomiast poziom PCT pomiędzy 0,5 a 3,0 ng/ml jest sygnałem o obecności ARDS ale bez podłoża zakaźnego.

Porównując zachowanie się poszczególnych parametrów w grupach chorych bez powikłań, z ALI i z ARDS stwierdzić można, że większość z nich bardzo wyraźnie różnie na skutek samego urazu, gdy tymczasem późniejsze wystąpienie powikłań

płucnych nie jest wcześniej zbyt wyraźnie sygnalizowane. Tak jest w przypadku kreatyniny, ale też AspAt (wzrost niespełna dwukrotny), AlAt (wzrost czterokrotny), CPK wzrasta nieco jedynie w grupie chorych z ALI, TNF α nie różni się wcale, IL-6 (wzrost czterokrotny), IL-10 wzrost 11- krotny, ale tylko w grupie chorych z ARDS. Nie wzrasta również poziom SAA. Wyraźniej natomiast wzrastają poziomy IL-8 (trzykrotnie w grupie ALI i aż dwudziestokrotnie w grupie ARDS) i PCT, której poziomy w grupie ALI są 7 razy wyższe niż w grupie chorych bez powikłań, a w grupie ARDS aż 40 - krotnie.

Wydaje się więc, że tylko PCT zdaje się być niemal pewnym wskaźnikiem rokowniczym co do wystąpienia tych powikłań. Należy również podkreślić, że powikłania takie jak ALI i ARDS obserwowano u najciężej poszkodowanych chorych (ARDS odnotowano u wszystkich chorych, którzy zmarli - tabela 14). Chorzy z ARDS (6 przypadków) stanowili 30% chorych z MOC. Gdyby wziąć pod uwagę łącznie pacjentów z ALI i ARDS (w sumie 14 przypadków) odsetek ten wzrasta do 70%. Podobnie w piśmiennictwie tacy autorzy jak na przykład White i Jenkins potwierdzają ścisły związek pomiędzy stopniem ciężkości urazu, a częstością występowania ARDS [76]. Według wyżej wymienionych częstość występowania ARDS w izolowanych urazach poszczególnych części ciała jest niska i nie przekracza 1%. Częstość ta jednak wzrasta przy obrażeniach dwóch okolic ciała do około 3%. Natomiast przy uszkodzeniach trzech i więcej okolic ciała częstość występowania ARDS przekracza 10%. W cytowanej wyżej pracy ilość chorych poddanych analizie statystycznej była znacznie większa (7192 pacjentów po urazach różnych okolic ciała, w tym z MOC) w porównaniu do niniejszego opracowania co sprawia, że spostrzeżenia dotyczące częstości występowania powikłań płucnych u chorych urazowych są bardziej precyzyjne.

W niniejszej pracy zestawiono również wyżej wymienione parametry biochemiczne w grupie chorych, którzy przeżyli z tymi, którzy zmarli. Istotnie statystycznie różnice odnotowano w przypadku PCT (ponad 8-krotna różnica), IL-8 (ponad 12-krotna różnica) i IL-10 (choć tu różnica jest już tylko nieco ponad 5-krotna). Zmarli byli o około 10 lat młodszy od tych, którzy przeżyli. Ma to znaczenie, ponieważ

różnice wartości LSO i ISS u chorych z MOC, którzy przeżyli w zestawieniu z przypadkami zgonów są niewielkie (tabela 15).

Zgodne to jest ze zdecydowaną większością dotychczasowych doniesień [6, 7, 13, 15, 26, 31, 32, 53, 60, 68, 72], iż PCT jest dobrym, a w dodatku nieinwazyjnym markerem stopnia nasilenia stanu zapalnego. Jak już wspomniano na wstępie wraz ze wzrostem stopnia ciężkości obrażeń ciała (a tym samym wzrostem nasilenia się uogólnionej odpowiedzi zapalnej ustroju - SIRS), wyrażonej w niniejszej pracy za pomocą wyżej wymienionej liczbowej skali obrażeń (LSO), rośnie poziom PCT w surowicy krwi oznaczanej w kolejnych 4 dobach po urazie (rysunek 2). U chorych z niewielkimi obrażeniami ciała (< 2 punktów wg. skali LSO) nie obserwowano dynamiki średniego stężenia PCT w surowicy krwi (rysunek 3). Natomiast w grupie chorych z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała najwyższe średnie stężenie PCT obserwujemy w dobie 2 (ok. 7,5 ng/ml). W dobie 1,3 i 4 średnie stężenia PCT są do siebie zbliżone i utrzymują się na poziomie ok. 1,5 ng/ml. (rysunek 2, 3). Oznacza to, że istnieje 5 – krotna różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy dołą 2 oraz 1,3 i 4. Zdaniem autora najwyższe wartości PCT w dobie drugiej wynikają z kinetyki tego związku. Została ona między innymi określona na podstawie eksperymentalnych badań na zdrowych ochotnikach wykonanych przez Dandona i współpracowników [16] – po wstrzyknięciu endotoksyn bakterii *Escherichia Coli* oznaczano poziom PCT w surowicy krwi, który swoje maksimum uzyskał po upływie około 48 godzin, a następnie obniżał się zgodnie z czasem półtrwania.

W tym miejscu należy jednak podkreślić, że u chorych którzy zmarli, odnotowano utrzymywanie się podwyższonego poziomu prokalcytoniny bez tendencji do jej stopniowego obniżania się zgodnie z czasem półtrwania. Średni poziom PCT u tych chorych wyniósł 16,6 ng/ml w porównaniu do poziomu nieco powyżej 2 ng/ml, u tych którzy przeżyli. Wg autora, chorzy z niekorzystnym rokowaniem co do przeżycia mają średnio co najmniej 5 razy wyższy poziom omawianego związku (oszacowanie cząstkowe – tabela 18) w surowicy krwi w stosunku do tych, którzy przeżyli.

Taka niekorzystna rokowniczo zależność znajduje swoje odzwierciedlenie w publikowanych pracach naukowych [6, 7, 12, 23, 26, 32, 47, 53, 75]. Autorzy tych prac

również podkreślają, iż utrzymywanie się podwyższonego poziomu PCT jest ściśle powiązane z niekorzystnym rokowaniem co do przeżycia. Biorąc pod uwagę, że poziom PCT jest do pewnego stopnia markerem naszego, prawidłowego lub też nie, postępowania leczniczego, powyższe spostrzeżenia mają wymiar praktyczny i mogą mieć charakter prognostyczny co do dalszych losów chorego. Nasze właściwe postępowanie, w postaci na przykład chirurgicznego usunięcia martwiczo zmienionych struktur tkankowych, które mogą być źródłem infekcji, winno mieć swoje odbicie w spadku i normalizacji poziomu prokalcytoniny. Nie zawsze jest to równoznaczne z całkowitą eliminacją przyczyny stanu zapalnego, lecz wskazuje na to, iż nasze działania terapeutyczne „idą” we właściwym kierunku.

Jeszcze na etapie wstępnej analizy danych zauważono, iż istnieje znaczna różnica w średniej wieku chorych pomiędzy omawianymi grupami, tj. pacjenci „uszkodzeni” lekko są średnio prawie 15 lat starsi od pacjentów „uszkodzonych” ciężko. Fakt ten nie był celowym zamierzeniem autora lecz wynikał z chęci uwzględnienia jak największej liczby chorych z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała. Chorzy z MOC, spełniający kryteria kwalifikacji do badania, byli to pacjenci kolejno hospitalizowani w tutejszej klinice. Natomiast chorzy z niewielkimi obrażeniami ciała, spełniający kryteria kwalifikacji do badania, byli to pacjenci wybrani losowo bez wstępnej selekcji mającej służyć odzwierciedleniu wieku w grupie badanej. Wobec powyższego zmienną wiek określono jako zmienną zakłócającą i uwzględniono ją w analizie statystycznej.

Niniejsza praca wykazała, że istnieje ścisły związek pomiędzy średnim stężeniem PCT w surowicy krwi, a wiekiem chorych, to znaczy, że wraz ze wzrostem wieku chorych zmniejsza się średnie stężenie PCT, przy czym osoby z niewielkimi obrażeniami ciała (< 2 punktów w skali LSO) mają wyrównany, tzn. niezależny od wieku, niski poziom PCT w dobie 1,3 oraz 4. Z kolei u osób z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała (> 7 punktów wg. skali LSO) poziom PCT maleje wraz z wiekiem w dobie 1, 3 i 4 (rysunki od 4 do 12 oraz tabele 16 i 17). Określając to zagadnienie nieco inaczej, można powiedzieć, że różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy wyżej wymienionymi grupami chorych jest duża dla pacjentów „młodych” i mała dla chorych

w podeszłym wieku (wyjątek stanowi doba 2, gdzie różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy badanymi grupami nie zależy od wieku).

By bardziej uzmysłwić sobie zaistniały problem należy sobie wyobrazić dwóch chorych w wieku na przykład 20 lat: jeden z nich uległ poważnemu wypadkowi komunikacyjnemu i został zakwalifikowany jako chory z MOC, drugi natomiast upadł na ulicy i doznał złamania kości promieniowej w miejscu typowym tym samym kwalifikując się do grupy lekko poszkodowanych. Otóż okazuje się, że różnica w średnim stężeniu PCT u tych pacjentów jest wyraźna za wyjątkiem doby drugiej.

Wyobraźmy sobie tych samych chorych, z tymi samymi obrażeniami, ale w wieku 60 lat. Otóż okazuje się, że różnica w średnim stężeniu PCT pomiędzy tymi chorymi jest niewielka (ponownie za wyjątkiem doby drugiej), co więcej poziom PCT u chorego z MOC zbliża się do wartości prawidłowych.

W chwili rozpoczęcia gromadzenia danych do niniejszej pracy ilość publikacji dotyczących prokalcytoniny nie była jeszcze zbyt obszerna. Natomiast w przeciągu ostatnich kilku lat doszło do prawdziwej „powodzi” w ilości piśmiennictwa, głównie anglojęzycznego, dotycząca zagadnień związanych z tą substancją. W związku z tym autorowi trudno było zaznajomić się z nimi wszystkimi. Biorąc ten fakt pod uwagę i wracając jednocześnie do wyżej wymienionego wpływu wieku na poziom PCT – temat ten nie był poruszany w piśmiennictwie. W dostępnych autorowi pracach materiał osobowy w grupie kontrolnej był dobierany tak by jak najlepiej odzwierciedlić skład osobowy grupy badanej pod kątem wieku, czy też płci [11, 71, 74, 75].

W tym miejscu można jednak zadać sobie pytanie, dlaczego tak się dzieje, że różnica w średnim stężeniu PCT, pomiędzy badanymi grupami, zanika wraz z wiekiem i dlaczego wyjątkiem od tej reguły jest doba druga? Jak już wcześniej wspomniano poziom PCT jest ściśle związany z ciężkością obrażeń ciała. Wykazano otóż, że wraz z wiekiem ciężkość obrażeń poszczególnych okolic ciała maleje (rysunek 13). Z powyższych zależności wynika więc, że poziom PCT wraz z wiekiem chorych spada. Zdaniem autora wyjątkowość doby drugiej wynika po raz wtóry z kinetyki

prokalcytoniny (bez względu na wiek różnica w średnim poziomie PCT między omawianymi grupami utrzymuje się na mniej więcej stałym poziomie).

Jak już wcześniej wspomniano ciężkość obrażeń poszczególnych okolic ciała maleje wraz z wiekiem chorych. Jedynie, w obrażeniach kończyn dolnych, poziom PCT, zarówno dla chorych „młodych” jak i „starych”, wykazuje niewielką tendencję wzrostową. Natomiast ciężkość obrażeń miednicy utrzymuje się mniej więcej na stałym poziomie niezależnie od wieku pacjenta (rysunek 14).

Wykazano, iż bez względu na to jakiej okolicy dotyczył uraz, najwyższe wartości PCT odnotowywano w dobie drugiej osiągając średnią wartość ok. 7,5 ng/ml (rysunek 14 i 15).

Najwyższe wartości prokalcytoniny występują w przypadku obrażeń klatki piersiowej i brzucha (średnio od 5 do 7,5 ng/ml). Obrażenia klatki piersiowej ogółem stanowią około 3 do 4% wszystkich obrażeń ciała. U połowy pacjentów z obrażeniami klatki piersiowej stwierdza się obrażenia innych okolic ciała. Śmiertelność w uszkodzeniach izolowanych jest sporadyczna. Natomiast rokowanie znacznie się pogarsza u chorych z MOC zwłaszcza ze współistniejącymi ciężkimi obrażeniami w zakresie czaszki i mózgu. Podobna sytuacja występuje w obrażeniach jamy brzusznej – izolowane są stosunkowo rzadkie, lecz często pozostają w łączności z obrażeniami klatki piersiowej i głowy [17, 34, 69, 74]. Obrażenia jamy brzusznej są obarczone wysoką śmiertelnością wynoszącą ogółem 5-10%, a w niektórych uszkodzeniach odsetek ten może sięgać nawet 95%.

U wszystkich chorych, którzy zmarli odnotowano obrażenia czaszki i mózgu w połączeniu albo z obrażeniami klatki piersiowej, albo jamy brzusznej. W tym miejscu należy zaznaczyć, że obrażenia tych dwóch ostatnich okolic ciała są najbardziej związane z wystąpieniem krwotoku (wstrząsu hypowolemicznego), a także z wystąpieniem takich powikłań jak ALI czy też ARDS [7, 10, 14, 42].

Obrażenia pozostałych okolic ciała charakteryzują się znacznie niższymi wartościami PCT: głowa, miednica oraz kręgosłup do 2,5 ng/ml, kończyny górne i dolne do 0,75 ng/ml. W przypadku obrażeń głowy, klatki piersiowej, brzucha, miednicy

oraz kręgosłupa średnia wartość PCT wzrasta w kolejnych dobach po urazie. Natomiast w przypadku kończyn, zarówno górnych jak i dolnych, odnotowuje się niewielką tendencję spadkową w kolejnych 4 dobach.

Analizując wpływ urazu poszczególnych okolic ciała należy zauważyć, iż podczas analizy statystycznej okazało się, że obrażenia głowy, klatki piersiowej, brzucha oraz kręgosłupa mają istotny statystycznie wpływ na średnie stężenie PCT w surowicy krwi głównie w dobie pierwszej, drugiej i trzeciej (tabele od 18 do 25). Co ciekawe bez wpływu na w/w poziom pozostają obrażenia miednicy oraz kończyn zarówno górnych jak i dolnych.

W piśmiennictwie naukowym autor nie spotkał się ze zbyt wieloma pracami próbującymi ocenić udział obrażeń poszczególnych części ciała na poziom PCT u chorych z MOC [69]. Autorzy tacy jak na przykład Sauerland i Hensler analizowali wpływ obrażeń różnych okolic ciała u chorych z MOC na poziom między innymi PCT. Wraz ze wzrostem ciężkości obrażeń w zakresie jamy brzusznej i kończyn wzrasta poziom PCT (średnio powyżej 3 ng/ml). Natomiast nie wykazano związku pomiędzy poziomem prokalcytoniny a obrażeniami w zakresie twarzoczaszki i klatki piersiowej. Te spostrzeżenia tylko częściowo pokrywają się z wynikami niniejszej pracy, a mianowicie w zakresie wpływu obrażeń jamy brzusznej na poziom omawianego związku.

Jak wspomniano na wstępie, wiele prac w ostatnich latach poświęca się na świecie problemowi tzw. choroby pourazowej, w tym metabolicznych skutków urazu. W rozwiązaniu niektórych kwestii widzi się możliwość poprawy wyników leczenia ofiar wypadków w sytuacji, gdy coraz więcej z nich przeżywa okres transportu do szpitala, jest skutecznie wyprowadzanych ze wstrząsu, efektywnie operowanych i początkowo zdaje się pomyślnie rokować. W kolejnych dobach i tygodniach pobytu chorzy ci jednak giną w następstwie powikłań rozwijającej się, także po urazie, ogólnoustrojowej zapalnej reakcji obronnej - SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) [3, 12]. SIRS stanowi prawidłową, obronną odpowiedź ustroju na zagrażające życiu zmiany homeostazy, zaś MODS (odpowiedź o coraz większym nasileniu) jest jego niekorzystnym, choć wciąż jeszcze odwracalnym zakończeniem. Ma

on charakter postępujący i w swej najbardziej zaawansowanej postaci przynosi pełną niewydolność wielu narządów – MOF (*Multiorgan Failure*) [3]. Nie dysponując zbyt wieloma możliwościami leczenia rozwiniętej MOF możemy jedynie starać się jej zapobiegać. W tej sytuacji usprawiedliwione jest poszukiwanie metod pozwalających na jak najpewniejsze i najszybsze określenie stopnia nasilenia się stanu zapalnego, a więc ciężkości urazu, co wiąże się ze stopniem zagrożenia późniejszymi powikłaniami. Poza wieloma badaniami obrazowymi wymienia się zachowanie niektórych cytokin i hormonów, a wśród nich PCT.

W przytoczonym piśmiennictwie, wśród parametrów, które mogłyby służyć monitorowaniu nasilenia się stanu zapalnego, wymienia się najczęściej IL-6, TNF alfa, CRP oraz PCT [6, 32, 41, 47, 53, 57, 68, 70]. Interleukina 6 stanowi jedną z najważniejszych i najbardziej wielokierunkowo działających cytokin i jest jednym z głównych czynników regulujących mechanizmy obronne. Jest wydzielana głównie przez monocyty i makrofagi pod wpływem interleukiny 1. Z jednej strony silnie pobudza procesy zapalne, ale także uczestniczy w zwrotnym hamowaniu wytwarzania TNF. TNF alfa, czyli czynnik nekrozy nowotworów, jest cytokiną wydzielaną głównie przez aktywne monocyty i makrofagi. Działa cytotoksycznie względem wielu linii komórek nowotworowych, a także pobudza wątrobę do produkcji białek ostrej fazy w tym CRP [6, 10, 32, 41, 53, 57].

Białka ostrej fazy to ogólna nazwa obejmująca około 30 różnych biochemicznie i czynnościowo niezwiązanych ze sobą białek. Dzielimy je na tzw. dodatnie i ujemne białka ostrej fazy (w zależności od tego czy poziom ich wzrasta, czy też maleje po rozpoczęciu reakcji zapalnej po urazie). Maja one bardzo zróżnicowane funkcje o podstawowej roli w utrzymaniu lub przywróceniu hemostazy. Między innymi nasilają fagocytozę (opsonizacja), kontrolują równowagę układów proteolitycznych osocza, a także działają jako białka transportowe. Pośród nich najbardziej znane to w/w białko C-reaktywne (CRP) oraz amyloid surowiczy (SAA) [6, 20, 57, 70].

W piśmiennictwie bierze się pod uwagę także inne markery jak na przykład IL-8, IL-10, neopterynę, SAA, a także powszechnie stosowane parametry stanu zapalnego jak leukocytoza oraz ciepłota ciała. Istnieje rozbieżności pomiędzy poszczególnymi

pracami, co do skuteczności wyżej wymienionych parametrów, ale w niemal wszystkich tych opracowaniach podkreśla się użyteczność prokalcytoniny w monitorowaniu stanu zapalnego u chorych z mnogimi obrażeniami ciała, również jako niezależny czynnik w rozpoznawaniu zespołu niewydolności wielonarządowej (MOF), a także jako czynnik prognostyczny co do dalszych losów chorego [16, 32, 53, 57, 70].

Są także autorzy, których prace negują użyteczność części wyżej wymienionych parametrów. Na przykład Föex i Lamb [25] zaznaczają, iż nie ma korelacji pomiędzy poziomem IL-6 i TNF alfa, a ciężkością obrażeń ciała i ewentualnym rokowaniem co do przyszłości pacjenta.

W grupie parametrów biochemicznych o daleko idącym podobnym zachowaniu się po urazie w zestawieniu z PCT, należy wymienić przede wszystkim IL-6, a w dalszej kolejności parametry takie jak AspAt, AlAt, kreatynina oraz TNF alfa (rysunki od 17 do 19). Fakt ten potwierdza dotychczasowe doniesienia w piśmiennictwie. Podobnie jak PCT, IL-6 wydaje się być dobrym markerem stanu zapalnego w przeciwieństwie do tak powszechnie stosowanych parametrów jak np. leukocytoza. Mogą one służyć monitorowaniu stanu ogólnego chorych z ciężkimi, mnogimi obrażeniami ciała w oddziałach intensywnej terapii [41, 53, 57, 68].

W grupie mnogich obrażeń ciała w znacznym odsetku przypadków dochodzi do rozwoju niewydolności narządowej – najczęściej niewydolności oddechowej [42, 76], wątroby [62] i nerek [17, 34], wyrażających się zaburzeniami parametrów oddechowych oraz zwiększeniem poziomu biochemicznych markerów uszkodzenia wątroby i nerek. Od samego początku stwierdzano wzrost poziomu AlAt i AspAt oraz kreatyniny i podobnie jak wyżej wymieniona IL-6 oraz TNF alfa, zbliżone zachowanie się ich po urazie w zestawieniu z PCT. Wykorzystując różne modele statystyczne (analiza głównych składowych, analiza skupień oraz skalowanie wielowymiarowe macierzy odległości zmiennych standaryzowanych) w sposób graficzny zostało to przedstawione na rysunkach od 16 do 18.

Sama prokalcytonina wydaje się być dobrym czynnikiem prognostycznym wystąpienia lub też braku wystąpienia powikłań płucnych u pacjentów z ciężkimi,

mnogimi obrażeniami ciała. Wśród nich należy wymienić powikłania płucne takie jak ostre uszkodzenie płuc (ALI) oraz „zespół ostrej niewydolności oddechowej” (ARDS) [11, 12, 31]. W niniejszej pracy wykazano wyraźne różnice w średnim stężeniu PCT pomiędzy chorymi z ALI (średnio 3,5 ng/ml) lub ARDS (średnio 13 ng/ml) a chorymi bez powikłań – 0,28 ng/ml (tabela 13). Spostrzeżenie to znajduje potwierdzenie w analizie statystycznej: stwierdzono statystycznie istotną różnicę pomiędzy chorymi bez powikłań, a chorymi z ALI – $p < 0.0001$ lub ARDS – $p < 0.0001$, przy jednoczesnym braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy chorymi z ALI a chorymi z ARDS: $p = 0.0773$.

Należy podkreślić, iż u żadnego z chorych, u których rozpoznano ALI czy też ARDS, nie odnotowano w wywiadzie przewlekłych chorób układu oddechowego ani układu krążenia, które mogłyby wpływać na wystąpienie takich powikłań. U żadnego z chorych nie odnotowano też cech stanu zapalnego płuc w trakcie hospitalizacji, który podobnie jak obciążenia internistyczne, mógłby wpływać na wystąpienie powikłań płucnych. Wobec powyższego odnotowane powikłania były zatem wynikiem wpływu samego urazu czy to bezpośrednio klatki piersiowej, czy też innych okolic ciała.

Wykorzystując metody statystyczne (klasyczna analiza dyskryminacyjna oraz analiza drzew decyzyjnych), próbowano określić, który z parametrów biochemicznych wykazuje największy wkład w różnicowaniu chorych z powikłaniami płucnymi od pacjentów bez takich powikłań. W klasycznej analizie dyskryminacyjnej, w rankingu mocy dyskryminacyjnej powikłań, PCT znajduje się na pierwszym miejscu spośród wziętych pod uwagę zmiennych (wartość cząstkowej lambdy Wilksa jest najbardziej zbliżona do zera) – tabela 26. Natomiast w analizie drzew decyzyjnych prokalcytonina nie została uwzględniona. Jak już powyżej wspomniano wynikiem zarówno analizy dyskryminacyjnej jak i analizy drzew decyzyjnych są tzw. macierze błędnych klasyfikacji, które pozwalają na zorientowanie się, które grupy i w jakim stopniu są między sobą mylone. W przypadku analizy klasycznej odnotowano jeden przypadek błędnego przyporządkowania do jednej z trzech wyżej wymienionych grup. Biorąc pod uwagę drzewa decyzyjne – takich przypadków było aż 6. Wobec powyższego, klasyczna analiza wydaje się być zdecydowanie bardziej wiarygodna w stosunku do

analizy drzew decyzyjnych, a więc pierwsze miejsce PCT potwierdza jej przydatność w rozpoznawaniu powikłań płucnych u chorych z MOC [11, 12, 31].

Istnieją zarówno bezpośrednie jak i pośrednie przyczyny wystąpienia ostrego uszkodzenia płuc. Do tych pierwszych zaliczamy między innymi rozlane zapalenie płuc, inhalację toksycznych substancji czy też stłuczenie płuca. Z pośrednich przyczyn, to znaczy rozwijających się w toku leczenia ciężkiego urazu poza klatką piersiową, należy wymienić zespół septyczny.

U chorych z najcięższą postacią ALI, czyli ARDS, posocznica zwykle prowadzi do uszkodzeń wielu narządów, a tym samym do śmierci pacjenta. Dlatego też, w leczeniu pośredniego uszkodzenia płuc, podstawowe znaczenie ma leczenie zakażenia. Istotne jest zatem jak najszybsze i jak najbardziej wiarygodne jego rozpoznawanie.

Wielu autorów zastanawiało się nad wykorzystaniem zarówno „klasycznych” jak i „nowych” markerów stanu zapalnego w tym również prokalcytoniny. Wśród badaczy można wymienić na przykład prace Brunkhorsta oraz Heidego Daltona, których nazwiska przewijają się chyba najczęściej wśród osób zajmujących się szeroko rozumianym tematem dotyczącym PCT. Otóż okazuje się, że wśród markerów stanu zapalnego takich jak PCT, białko C – reaktywne, neopteryna, IL-6, tylko poziom prokalcytoniny był statystycznie znacząco wyższy u chorych z ARDS i potwierdzoną w badaniach mikrobiologicznych infekcją, w zestawieniu z chorymi z ARDS, ale bez towarzyszącego zakażenia [11, 31]. Jedynie w przypadku PCT nie obserwowano nakładania się na siebie wyników badań pomiędzy wymienionymi grupami chorych. Ostatecznie określono, iż stężenie PCT powyżej 5 ng/ml świadczy o obecności ARDS z nakładającą się sepsą, natomiast poziom poniżej 3 ng/ml a powyżej 0,5 ng/ml mówi o obecności ARDS o nieseptycznym podłożu.

Zestawienie tych wyników z wynikami niniejszej pracy nie do końca jest możliwe, gdyż jak już wcześniej wspomniano u żadnego chorego z MOC, u którego rozpoznano ARDS, nie stwierdzono obecności posocznicy w przebiegu hospitalizacji.

Porównując zachowanie się poszczególnych parametrów biochemicznych w niniejszej pracy u chorych bez powikłań i tych z ALI i ARDS wyciągnięto wniosek, iż

tylko PCT jawi się być niemal pewnym wskaźnikiem rokowniczym co do wystąpienia tych powikłań. Wydaje się, że poziom prokalcytoniny powyżej 3 ng/ml świadczy o obecności ALI lub też ARDS [11, 12, 31].

Reasumując, niniejsza praca, podobnie jednak wiele innych pozycji naukowych cytowanych w piśmiennictwie, potwierdza przydatność PCT jako nieinwazyjnego markera w szeroko rozumianym monitorowaniu chorych z MOC. Biorąc pod uwagę przydatność tej substancji w prognozowaniu wystąpienia powikłań płucnych w przebiegu leczenia w/w chorych, prokalcytonina mogłaby stać się skutecznym „narzędziem” w prognozowaniu dalszych losów takich pacjentów oraz w ich leczeniu.

Autor pracy zdaje sobie sprawę z faktu stosunkowo niewielkiej ilości przypadków wziętych pod uwagę w zestawieniu z niektórymi doniesieniami, które były opracowane na podstawie kilkukudzieściciu, czy też kilkuset obserwacji. Z punktu widzenia statystyki, wymienione spostrzeżenia mają charakter orientacyjny i wnioski płynące z tych obserwacji nie mogą być uogólnione na całą populację. Niemniej jednak wskazują one i potwierdzają dotychczasowy kierunek w jakim powinny pójść badania naukowe, gdyż dają one szansę na wypracowanie jeszcze lepszych algorytmów postępowania z chorymi po ciężkich, mnogich obrażeniach ciała i tym samym zmniejszyć ilość towarzyszących im powikłań, a tym samym spowodować wzrost przeżywalności takich chorych.

Warto podkreślić, że zestawy do oznaczeń PCT są jednymi z najtańszych spośród innych wziętych pod uwagę markerów biochemicznych, co ogrywa niebagatelną rolę w dzisiejszych czasach. Pomimo tego, w przeciwieństwie do niektórych krajów europejskich, jak np. Niemcy, prokalcytonina nadal nie jest wykorzystywana jako standard w codziennej praktyce medycznej w Polsce nie tylko z zakresu chirurgii ogólnej, czy też urazowo – ortopedycznej, ale także w takich dziedzinach medycyny jak pediatria, kardiologia i inne.

6. Wnioski

1. Wraz ze wzrostem stopnia ciężkości obrażeń ciała, wyrażonej za pomocą liczbowej skali obrażeń, rośnie poziom prokalcytoniny (PCT) oznaczanej w kolejnych 4 dobach po urazie.
2. Chorzy, którzy zmarli, mieli średnio pięciokrotnie wyższy poziom PCT w surowicy krwi w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli. Niewielka liczba przypadków i duży rozrzut wartości nie pozwalają jednak, na podstawie badanego materiału, jednoznacznie ustalić wartości progowej, która miałaby mieć znaczenie rokownicze tak dla przeżycia, jak dla wystąpienia powikłań płucnych
3. Prokalcytonina wydaje się być najlepszym markerem dyskryminującym chorych z powikłaniami płucnymi w postaci ALI i ARDS od chorym bez takich powikłań.
4. Inne badane parametry biochemiczne jak AlAt, AspAt, kreatynina, CPK, TNF alfa, a zwłaszcza IL-6, wykazują daleko idące podobieństwo zachowania się po ciężkim urazie do PCT.
5. Średni poziom PCT u chorych z obrażeniami głowy, klatki piersiowej i brzucha był wyższy niż u tych z obrażeniami układu kostnego. Różnice te mogą jednak wynikać też z większej ciężkości obrażeń tych pierwszych jak i wyższego wieku tych drugich.

Ponadto stwierdzono, że:

6. Istnieje korelacja pomiędzy wiekiem chorych a stopniem ciężkości obrażeń poszczególnych okolic ciała - jest on wyższy u ludzi młodych, wyjątek stanowią tu obrażenia kończyn dolnych i miednicy
7. Istnieje ścisły związek pomiędzy średnim stężeniem PCT w surowicy krwi, a wiekiem chorych z ciężkimi MOC: wraz ze wzrostem wieku zmniejsza się średnie stężenie PCT, a wyjątek stanowi tu doba druga. Wymusza to ostrożność w interpretacji wskaźnika PCT, w aspekcie rokowniczym, w grupie starszych chorych.

Tak więc poziom prokalcytoniny i jego zachowanie w czterech pierwszych dobach po ciężkim urazie jest dobrym i tanim markerem, tak odnośnie ciężkości urazu, jak i zagrożenia także powikłaniami płucnymi, a nie tylko infekcyjnymi.

8. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Ciężkie mnogie i wielonarządowe obrażenia ciała wciąż stanowią duży problem diagnostyczny i leczniczy, a śmiertelność z ich powodu utrzymuje się nadal na wysokim poziomie, osiągającym od 10 do 25%. W sytuacji, gdy coraz więcej ofiar wypadków przeżywa okres transportu do szpitala, jest skutecznie wyprowadzanych ze wstrząsu i efektywnie operowanych, coraz większą rolę odgrywają tu późne powikłania urazu, w następnych bowiem dobach i tygodniach chorzy ci giną w następstwie rozwijającej się, ogólnoustrojowej zapalnej reakcji obronnej - SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), w tym na powikłania infekcyjne i płucne, w znacznej mierze zależne od ciężkości urazu. Stąd ocena tej ciężkości stanowi ważny element prognostyczny, a poszukiwanie markerów ewentualnych powikłań stwarza szansę na ich uniknięcie. Obok licznych skal liczbowych, monitorowanie podstawowych parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych pozwala na bieżąco oceniać i korygować stan ciężko poszkodowanego. Najgroźniejsze powikłania płucne to ALI (*Acute Lung Injury*) i ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*).

Parametrami które w tym względzie mogą okazać się wartościowe rokowniczo, okazują się m.in. zachowania niektórych cytokin i hormonów, a wśród nich prokalcytoniny (PCT). Prokalcytonina jest glikoproteiną, której poziom w normalnych warunkach nie przekracza wartości 0,1 ng/ml. natomiast w przypadku, gdy mamy do czynienia z infekcją pochodzenia bakteryjnego, pasożytniczego czy grzybiczego lub ciężkim urazem, jej poziom znacznie wzrasta w przeciwieństwie do infekcji pochodzenia wirusowego.

Cele pracy

Praca ma na celu odpowiedź na pytanie czy PCT może być przydatna w prognozowaniu i monitorowaniu powikłań takich jak ALI i ARDS u chorych z ciężkimi, mnogimi, wielonarządowymi obrażeniami ciała, jak jej przydatność wynika w porównaniu z innymi znanymi markerami oraz czy istnieje zależność między poziomem PCT a obrażeniami poszczególnych okolic ciała i ich ciężkością.

Materiał i metodyka

Prospektywnym badaniem klinicznym objęto 40 chorych hospitalizowanych w trybie doraźnym w Klinice Medycyny Ratunkowej i Obrażeń Wielonarządowych II Katedry Chirurgii CMUJ w Krakowie w okresie od 18 lutego 2005 roku do 27 września 2005 roku. 20 z nich doznało ciężkich, mnogich obrażeń o ciężkości średnio 12.70 ± 4.17 pkt LSO (35.65 ± 10.75 pkt ISS), pozostałych 20 doznało obrażeń lekkich o ciężkości 2 pkt LSO i utworzyli oni grupę kontrolną.

Poziom PCT, a także 9. innych parametrów biochemicznych, oznaczano u chorych w czterech kolejnych dobach ich pobytu w szpitalu. Zachowanie tych poziomów w czasie oraz ich odniesienie do ciężkości urazu, powikłań płucnych, wieku pacjentów oraz umiejscowienia obrażeń badano statystycznie, dzieląc tę analizę na trzy części. W pierwszej części modelowano średnie stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi w zależności od stopnia ciężkości uszkodzenia ciała i po wykluczeniu zmiennych zakłócających (*confounding effect*). Dla analizy dynamiki zmian poziomu PCT wykorzystano algorytm uogólnionej metody rozwiązywania równań (*generalized equation estimation – GEE*). W drugiej części starano się zbadać związki między stężeniem prokalcytoniny a pozostałymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi stanu pacjenta. Najpierw przebadano proste korelacje liniowe między stężeniem prokalcytoniny a pozostałymi zmiennymi i uszeregowano je malejąco. W drugim etapie, macierz korelacji obliczoną na podstawie standaryzowanych wartości wszystkich zmiennych przebadano za pomocą analizy głównych składowych (*principal component analysis – PCA*). Stopień podobieństwa pomiędzy zmiennymi badano przez analizę skupień (*cluster analysis*), a do wyodrębniania poszczególnych klastrów użyto algorytmu Warda i skalowania wielowymiarowego (*multidimensional scaling*). Badanie związków między prokalcytoniną a pozostałymi zmiennymi przeprowadzono także w oparciu o parametryczny model regresji w ramach uogólnionego modelu liniowego (*Generalized Linear Model – GLZ*). [46]. Celem skorygowania poprawności tego modelu zastosowano także modelowanie semiparametryczne – uogólniony model addytywny (*Generalized Additive Model – GAM*) [30]. Celem trzeciej części analizy było porównanie przydatności prokalcytoniny i innych zmiennych do przewidywania,

czy u pacjenta wystąpią powikłania. Wykorzystano tu dwie techniki analityczne: klasyczną analizę dyskryminacyjną (*discriminant analysis*) [48] oraz drzewa decyzyjne (*decision trees*) [30]. W analizie dyskryminacyjnej za miarę jakości prokalcytoniny jako czynnika predykcji wystąpienia powikłań przyjęto cząstkową wartość współczynnika lambda Wilksa. W analizie drzew decyzyjnych wykorzystano tylko te zmienne, które jako istotne wyłonił model analizy dyskryminacyjnej.

Wyniki

W oparciu o tak przeprowadzone obliczenia wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy chorymi bez powikłań, a chorymi z ALI lub ARDS przy jednoczesnym braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy chorymi z ALI a chorymi z ARDS odnośnie ciężkości obrażeń i wzrostu wartości badanych parametrów, w tym PCT. Wraz ze wzrostem stopnia ciężkości obrażeń ciała, wyrażonej za pomocą skali LSO, wzrastał poziom PCT oznaczanej w kolejnych 4 dobach po urazie, przy czym wzrost ten (z wyjątkiem doby drugiej) dotyczył jedynie osób młodych, gdy u starszych był nieznaczny. Chorzy, którzy zmarli mieli w przybliżeniu około 5 - krotnie wyższy poziom PCT w surowicy krwi w porównaniu z pacjentami, którzy przeżyli. Inne badane parametry biochemiczne takie jak IL-6, a także AlAt, AspAt, kreatynina, CPK oraz TNF alfa wykazują daleko idące podobne zachowanie się po urazie w zestawieniu z PCT, choć ta ostatnia wykazała najwyższą specyficzność w odniesieniu do powikłań płucnych. Zgodne to jest z obserwacjami innych autorów, wskazujących, że oznaczanie stężenia PCT, u chorych w oddziałach chirurgicznych oraz intensywnej opieki medycznej, jest użyteczne w monitorowaniu ich leczenia, a także w prognozowaniu co do dalszych ich losów.

Wnioski:

Prokalcytonina jest bardzo obiecującym wczesnym markerem powikłań płucnych u chorych z MOC. Wzrost jej stężenia wiązał się z ciężkością obrażeń, a także okazał się szczególnie wyraźny w obrażeniach takich okolic ciała jak głowa, klatka piersiowa, brzuch i kręgosłup, niecharakterystyczny natomiast jest on dla obrażeń miednicy i kończyn.

9. Streszczenie w języku angielskim:

Introduction

Severe, multiple and multi-organ body contusion still constitute a major diagnostic and therapeutic problem, and mortality caused by it remains high, i.e. from 10 to 25%. When growing numbers of accident victims survive the period of medical transportation to a hospital, are helped out of traumatic shock and become effectively operated on, an increasing role is played by late complications occurring after a contusion. Those patients die during subsequent days and weeks because of the development of the Systemic Inflammatory Response System (SIRS), including infective and pulmonary complications dependent on the severity of an injury. Therefore, the evaluation of that severity constitutes an important prognostic factor, and the awareness of occurrence of possible complication markers provides a chance for avoiding them. Besides numerous numerical scales, monitoring of basic clinical and laboratory parameters allows current evaluation and correction of condition of a severely injured patient. The most dangerous pulmonary complications are ALI (*Acute Lung Injury*) and ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*).

A parameter that could prove valuable prognostic factors is, among others, the behaviour of some cytokines and hormones, including procalcitonin (PCT). Procalcitonin is a glycoprotein the level of which does not normally exceed 0.1 ng/ml. However, in case of bacterial, parasitic or fungal infection or in case of a severe injury, the level of the compound significantly rises – which is not the case for viral infections.

Aims of the study

The aim of the study is to find an answer to the following questions: if PCT may be useful for prognosis and monitoring of complications such as ALI and ARDS in patients who sustained severe, multiple, multi-organ body contusion; what is the level of usefulness of PCT compared to other known markers; and if there is a relationship between the PCT level and injuries of individual body parts, and their severity.

Material and methods

40 in-patients admitted to the Department of Rescue Medicine and Multiorgan Contusion of the II Department of General Surgery in the UJCM in Cracow between February 2005 and September 2005 were included in the prospective clinical trial. 20 of them sustained severe, multiple contusions of average 12.70 ± 4.17 LSO point (35.65 ± 10.75 ISS point) severity. The other 20 patients sustained light injuries of 2 LSO point severity. Those patients formed a control group.

The level of PCT, as well of other 9 biochemical parameters, was measured in patients on four subsequent days of their hospitalisation. Behaviour of those levels in time and their relation to severity of an injury, pulmonary complications, patients' age and location of injuries were statistically analysed, and the analysis was divided into three parts. In the first part, the average procalcitonin concentration in blood serum was modelled, in relation to the severity of body injure and after the exclusion of confounding effects. Generalized equation estimation (GEE) was used for the analysis of PCT level dynamics changes. In the other part an attempt was made to analyse the relations between procalcytonin concentration and other clinical and biochemical parameters of the patient's condition. First, simple linear correlations were analysed, between procalcitonin concentration and other variables, and they were put in descending order. In the second stage, a matrix of correlations calculated based on standardised values of all the variables was analysed using principal component analysis (PCA). The level of similarity between variables was analysed using cluster analysis, and Ward algorithm and multidimensional scaling were used for isolation of individual clusters. The analysis of relations between procalcitonin and other variables was also performed basing on a parametric regression model in a generalised linear model – GLZ. [46]. In order to ensure correctness of the model, semiparametric modelling – a generalised additive model (GAM) was also applied. The third part of the analysis was aimed at comparison usefulness of procalcitonin and of other variables for prediction of possible complications in a patient. Two analytical techniques were used: a classic discriminant analysis [48] and decision trees [30]. Partial value of Wilkes lambda coefficient was assumed a measure for procalcitonin quality as a predictive factor for

complication occurrence. Analysis of decision trees used only those variables, which were indicated as significant in a discriminant analysis model.

Results

Based on those calculations a statistically significant difference was indicated between patients without complications and patients with ALI or ARDS, with simultaneous lack of statistically significant difference between patients with ALI and patients with ARDS in relation to severity of injuries and increase in value of the analysed parameters, including PCT. The PCT level determined in four subsequent days after an injury increased with increasing level of body injury expressed in the LSO scale. This increase (except for the second day) applied only to young individuals, whereas it was minor in older patients. The level of blood serum PCT was approximately 5-fold higher in those patients who died compared to those patients who survived. Other analysed biochemical parameters, such as IL-6, and also ALT, AST, creatinin, CPK and TNF alfa, show very similar behaviour to that of PCT, although the latter one showed the highest specificity towards lung-related complications. According to observations reported by other authors, determination of PCT concentration in in-patients of ER and surgical wards is useful for monitoring their therapy and forecasting their further condition.

Conclusions:

Procalcitonin is a highly promising early marker of pulmonary complications in patients with MOC. Increasing concentration of the compound was related to severity of contusion, and proved to be particularly distinct in case of contusion of head, chest, abdomen and spine, and non-specific for contusion of pelvis and limbs.

9. Indeks skrótów:

- AIS** – skrócona skala obrażeń ciała
- AlAt** – aminotransferaza alaninowa
- ALI** – ostre uszkodzenie płuc
- APUD** – system rozsianych komórek endokrynych
- ARDS** – zespół niewydolności oddechowej dorosłych
- ASCOT** – charakterystyka ciężkości obrażeń
- AspAt** – aminotransferaza asparaginianowa
- BE** – niedobór zasad
- CARS** – zespół odpowiedzi hamującej proces zapalny
- CPK** – kinaza fosfokreatynowa
- FiO₂** – zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej
- GAM** – uogólniony model addytywny
- GCS** – skala śpiączki
- GEE** – uogólniona metoda rozwiązywania równań
- GLZ** – uogólniony model liniowy
- IL-6, IL-8, IL-10** – odpowiednio interleukina 6, 8, 10
- ISS** – skala ciężkości obrażeń ciała
- LCI** – dolny kraniec 95% przedziału ufności
- LPS** - lipopolisacharydy
- LSO** – liczbowa skala obrażeń
- MOC** – mnogie obrażenia ciała
- MODS** – zespół niewydolności wielonarządowej
- MOF** – całkowita niewydolność wielu narządów
- PCA** – analiza głównych składowych
- PCT** - prokalcytonina
- PLAP** – peptyd aktywujący profosfolipazę A₂
- PO₂** – ciśnienie parcjalne tlenu
- POH** – przedłużone upośledzenie przepływu
- Pr** – prawdopodobieństwo testowe danego testu badającego
- RTS** – zmodyfikowana skala urazu
- SAA** – S-amyloid A
- SEE** – błąd standardowy oszacowania (oceny)

SIRS – zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej

TNF alfa – czynnik martwicy nowotworów

TRISS – zmodyfikowana skala ciężkości urazu i obrażeń

TS – skala urazowa

UCI – górny kraniec 95% przedziału ufności

Z – statystyka testowa

10. Piśmiennictwo

1. Abramson D, Scalea T, Hitchcock R i wsp.: Lactate clearance and survival following injury. *J.Trauma* 1993, 35, 584.
2. Aharonson D, Boyko V, Ziv A i wsp.: A new approach to the analysis of multiple injuries using data from a national trauma registry. *Inj Prev*, 2003. 9(2): p. 156-62.
3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 20 (1992) 864-874.
4. Assicot M, Gendrel D, Carsin H: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* 27 (1993) 515-518.
5. Becker K, Gazdar A: The pulmonary endocrine cell and the tumors to which it gives rise. *Comparative Respiratory Tract Carcinogenesis*. CRC Press, Boca Raton. 2 (1983) 161-186.
6. Benoist J, Mimoz O, Assicot M: Serum procalcitonin, but not C-reactive protein, identifies sepsis in trauma patients. *Clin. Chem.* 44 (1998) 1778-1779.
7. Benoit J, Mimoz O i wsp.: Procalcitonin in severe trauma. *Ann. Biol. Clin. Paris*, 1998. 56(5): p. 571-4.
8. Brongel L: Ciężkie mnogie i wielonarządowe obrażenia ciała: zasady postępowania. *Przegl Lek*, 2003. 60 Suppl 7: p. 56-62.
9. Brongel L, Gedliczka O: Urazowy wskaźnik ryzyka u ofiar wypadków. *Wiad Lek*, 1997. 50 Suppl 1 Pt 2: p. 175-81.
10. Brongel L: Postępy w traumatologii w 2004 roku. *Medycyna Praktyczna* 2005/06.
11. Brunkhorst F, Eberhard O, Brunkhorst R: Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit. Care Med.* 10 Vol. 27 (1999) 2172-2176.
12. Castelli G, Pognani C i wsp.: Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit. Care*, 2004. 8(4): p. 234-242.
13. Chawda M, Hildebrand F, Pape H i wsp.: Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? *Injury*, 2004. 35(4): p. 347-58.
14. Chen W, Wang G, Zhao W: Clinical analysis of craniocerebral trauma complicated with thoracoabdominal injuries in 2165 cases. *Chin J Traumatol*, 2004. 7(3): p. 184-7.

15. Cirera E, Plasencia A, Ferrando J i wsp.: Factors associated with severity and hospital admission of motor-vehicle injury cases in a southern European urban area. *Eur J Epidemiol*, 2001. 17(3): p. 201-8.
16. Dandona P, Nix D, Wilson M: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79 (1994) 1605-1608.
17. Dehne M, Sablotzki A, Muhling J i wsp.: Long-term monitoring of renal function in poly-traumatized intensive care patients. *Ren Fail*, 2002. 24(4): p. 493-504.
18. De Bastiani G, Mosconi F, Spagnol G i wsp.: High calcitonin levels in unconscious polytrauma patients. *J. Bone Joint Surg. BR.* 1992, 74, 101.
19. De Werra I, Jaccard Ch: 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.* 4 Vol. 25 (1997) 607-613.
20. Dinarello C: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*, 1997. 112(6 Suppl): p. 321S-329S.
21. Dmitrienko A, Molenberghs G, Chuang-Stein i wsp.: Analysis of clinical trials using SAS®. A practical guide. Cary, NC, USA, 2005: SAS Institute Inc. ISBN: 1-59047-504-6.
22. Ertel W, Faist E: Immunologisches Monitoring nach schwerem Trauma. *Unfallchirurg.* 1993, 96, 200.
23. Ferriere F: Procalcitonin, a new marker for bacterial infections. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, 2000. 58(1): p. 49-59.
24. Fiennes A, Gudgeon A, Jehanli A i wsp.: Released phospholipase A2 activation peptides in the rapid prediction of trauma outcome: a preliminary report. *Injury.* 1991, 22, 219.
25. Foex B, Lamb W, Roberts T i wsp.: Early cytokine response to multiple injury. *Injury* 1993, 24, 373.
26. Giannoudis P, Hildebrand F, Pape H: Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br*, 2004. 86(3): p. 313-323.
27. Giannoudis P, Smith R, Banks R i wsp.: Stimulation of inflammatory markers after blunt trauma. *Br J Surg*, 1998. 85(7): p. 986-90.

28. Giannoudis P, Smith R, Bellamy M i wsp.: Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit. *J Bone Joint Surg Br*, 1999. 81(2): p. 356-61.
29. Hasset J, Border J: The metabolic response to trauma and sepsis. *World J.Surg.* 1983, 7, 125 (102).
30. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J: The elements of statistical learning. Data mining, inference, and prediction. Canada: Springer, 2001. ISBN: 0-387- 95284-5.
31. Heidi D: Procalcitonin: A Predictor of lung injury attributable to sepsis? *Crit. Care Med.* 10 (1999) 2304-2305.
32. Hensler T, Sauerland S: The clinical value of procalcitonin and neopterin in predicting sepsis and organ failure after major trauma. *Shock*, 2003. 20(5): p. 420-6.
33. Hergert M, Lestin H, Scherkus M i wsp.: Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin. Lab.* 44 (1998) 659-670.
34. Ievins F: Post-traumatic acute renal failure: its pathophysiological basis and treatment. *Trauma*, 2004. 6: p. 111-120.
35. Incze F: Latest results of intensive care of sepsis, septic shock and multiple organ injuries. *Orv. Hetil.*, 1999. 140(10): p. 515-20.
36. Jeevanandam M, Young D, Ramias L: Effect of major trauma on plasma free amino acid concentrations in geriatric patients. *Am.J.Clin.Nutr.* 1990, 51, 1040.
37. Karzai W, Oberchoffer M, Meier-Hellmann A i wsp.: Procalcitonin – A New Indicator of the Systemic Response to Severe Infections. *Infection* 25 (1997) 329-334.
38. Kelley M, Snider R, Becker K i wsp.: Small cell lung carcinoma cell lines express mRNA for calcytonin and alpha- and beta-calcytonin gene related peptides. *Cancer Letters* 81 (1994) 19-25.
39. Lampl L, Bock K, Hartel W i wsp.: Hamostasestörungen nach polytrauma. Zum ausmass der korpereigenen fibrynolytischen aktivitat wahrend der praklinischen phase. *Chirurg.* 1992, 63, 305.
40. Lampl L, Helm M, Specht A i wsp.: Gerinnungsparameter als prognostische faktoren beim polytrauma: konnen klinische kennngrossen fruhzeitig eine diagnostische hilfstellung geben. *Zentralbl.Chir.* 1994, 119, 683.
41. Lendemans S, Kreuzfelder E: Clinical course and prognostic significance of immunological and functional parameters after severe trauma. *Unfallchirurg.*, 2004. 107(3): p. 203-10.

42. Leone M, Albanese J, Rousseau S i wsp.: Pulmonary contusion in severe head trauma patients: impact on gas exchange and outcome. *Chest*, 2003. 124(6): p. 2261-6.
43. Lipiński J: Program zwalczania skutków ciężkich mnogich obrażeń ciała, MZiOS, Warszawa 1997.
44. Lipiński J, Lasek J: Modern approach to management of patients following major trauma. *Przegl. Lek.*, 2000. 57 Suppl 5: p. 120-3.
45. Lipiński J, Lasek J, Gwoździewicz J: Selected injury severity scales for practical use In traumatology. *Wiad. Lek.*, 1997. 50 Suppl 1 Pt 2: p. 170-4.
46. Litterll R, Milliken G, Stroup W i wsp.: SAS® for mixed models, second edition. Cary, NC, USA, 2006. SAS Institute Inc. ISBN: 10:1-59047- 500-3.
47. MacLeod J, Lynn M, McKenney M i wsp.: Predictors of mortality in trauma patients. *Am Surg*, 2004. 70(9): p. 805-10.
48. Manly B. (1986) *Multivariate statistical methods. A primer.* London: Chapman & Hall.
49. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A i wsp.: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery *Intensive Care Med.* 24 (1998) 680-684.
50. Meisner M, Tschaikowsky K, Spiebl Ch: Procalcitonin – A marker or modulator of the acute immune response? Dept. Of Anesthesiology, University of Erlangen-Nuremberg, D-91054 Erlangen, F.R.G.
51. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S i wsp.: Procalcitonin – Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur. J. Clin. Chem.* 35 (1997) 597-601.
52. Meisner M, Schmidt J, Huettner H i wsp.: The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intens. Care Med.* 26 suppl. 2 (2000) 212-216.
53. Mimasaka S, Hashiyada M, Nata M: Correlation between serum IL-6 levels and death: usefulness in diagnosis of "traumatic shock"? *Tohoku J Exp Med*, 2001. 193(4): p. 319-24.
54. Mimoz O, Benoist J, Edouard A i wsp.: Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 24 (1998) 185-188.

55. Naskalski J: Postępy w diagnostyce laboratoryjnej w 2004 roku. *Medycyna Praktyczna* 2005/03.
56. Nast-Kolb D, Waydhas C, Jochum M i wsp.: Biochemische Faktoren als objektive Parameter zur Prognose-abschätzung beim Polytrauma. *Unfallchirurg.* 1992, 95, 59 (163).
57. Oberhoffer M, Vogelsang H, Rubwurm S: Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 37 (1999) 363-368.
58. Oberholzer A, Keel M: Incidence of septic complications and multiple organ failure in severely injured patients is sex specific. *J. Trauma*, 2000. 48(5): p. 932-7.
59. O'Brien P: Fracture fixation in patients having multiple injuries. *Can J Surg*, 2003. 46(2): p. 124-8.
60. Oczenski i wsp.: Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the perioperative period. *Eur. J. Anaesthesiol.* 15 (1998) 129-132.
61. Pascale P, Philippe M: Identification and Measurement of Calcitonin Precursors in Serum in Patients with Malignant Diseases. *Cancer Research* 49 (1989) 6845-6851.
62. Pape H, Remmers D, Grotz M: Reticuloendothelial system activity and organ failure in patients with multiple injuries. *Arch Surg*, 1999. 134(4): p. 421-7.
63. Pentelenyi T: Significance of endocrine studies in the general assessment and prediction of fatal outcome in head injury. *Acta Neurochir.Suppl. Wien* 1992, 55, 21 (178).
64. Petitjean S, Assicot M: Etude de l' immunoreactive calcitonine-like au cours des processus infectieux. *Diplome d' etudes approfondies de biotechnologie.* 1993, Universite Paris V: 1-29.
65. Redl H, Schlag G : Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: relationship to cytokines and neopterin. *Crit. Care Med.*, 2000. 28(11): p. 3659-663.
66. Rixen D, Raum M, Bouillon B i wsp.: Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness: an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft fur Unfallchirurgie. *Shock*, 2001. 15(2): p. 83-9.
67. Rixen D, Siegel J, Abu-Salih A i wsp.: Physiologic state severity classification as an indicator of posttrauma cytokine response. *Shock*, 1995. 4(1): p. 27-38.

68. Rixen D, Siegel J, Friedman H: "Sepsis/SIRS," physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness. *J Trauma*, 1996. 41(4): p. 581-98.
69. Sauerland S, Hensler T: Plasma levels of procalcitonin and neopterin in multiple trauma patients with or without brain injury. *J. Neurotrauma*, 2003. 20(10): p. 953-60.
70. Shimetani N, Shimetani K: Clinical evaluation of the measurement of serum procalcitonin: comparative study of procalcitonin and serum amyloid A protein in patients with high and low concentrations of serum C-reactive protein. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2004. 64(5): p. 469-74.
71. Siegel J, Rivkind A, Dalal S: Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch.Surg.* 1990, 125, 498 (204).
72. Talmor M, Hydo L, Barie P: Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation. *Arch Surg*, 1999. 134(1): p. 81-7.
73. Verbeke G. and Molenberghs G: *Linear Mixed models for longitudinal data.* New York, USA, Springer, 2000. ISBN: 0-387-95027-3.
74. Wang S, Wei T, Chen C: Prognostic analysis of patients with blunt chest trauma admitted to an intensive care unit. *J. Formos. Med. Assoc.* 2007 Jun; 106(6): 444-51.
75. Wanner G, Keel M: Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit. Care Med.*, 2000 28(4): p. 950-7.
76. White T, Jenkins P, Smith R i wsp.: Epidemiology of posttraumatic adult respiratory distress syndrome. *J Bone Joint Surg Am*, 2004. 86-A(11): p. 2366-76.
77. Woltmann A, Kress H: Prognostischer wert der kutanen verzorge ten immunreaktion nach polytrauma im vergleich mit anderen klinischen parametern. *Anaesthesist.* 1991, 40, 276 (220).
78. Woolf P, McDonald J, Feliciano D: The catechola-mine response to multisystem trauma. *Arch.Surg.* 1992, 127, 899.