

*Critical Care Explorations*

DOI: 10.1097/CCE.0000000000000298

????????? ?????????? ?????????????????? ?? ??????? ?????????????? ?????????? ? ??????????? ?  
????????????????? ??? ?????????????? ?????? ?????????? ?????????????? ??????????? ??????????

????????? ?????????????????? ??????? «Combination of Procalcitonin Value on Hospital Admission and Its Subsequent Change in Value Is Associated With the Prognosis of Sepsis»

??????? : Arisa Muratsu, Takashi Muroya, Yusuke Katayama, Kentaro Shimizu, Hiroshi Ogura, Yasuyuki Kuwagata, Takeshi Shimazu

*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kansai Medical University, Hirakata, Japan.*

*Department of Traumatology and Acute Critical Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan.*

**Key words:** *change of procalcitonin; elderly; infection; mortality; procalcitonin; sepsis*

????????? ??????: ??????????? ?????????????????????, ??????????, ??????????????, ??????????????????,  
????????, ?????????? ??????????

Сепсис продолжает оставаться глобальной проблемой, от которого ежегодно во всем мире погибает более 110 000 людей [1]. Несмотря на все усилия, предпринимаемыми «the Surviving Sepsis Campaign» в виде новых стратегий лечения сепсиса и выпуском клинических руководств по его лечению, летальность от сепсиса остается очень высокой. Особенно это касается пациентов с септическим шоком, когда риск наступления летального исхода возрастает на 7.6% каждый час задержки начала лечения антибиотиками [2, 3]. Таким образом, раннее распознавание сепсиса и его незамедлительное лечение может привести к улучшению прогноза. Для раннего распознавания сепсиса применяется шкала быстрой последовательной оценки органного повреждения (англ. the quick Sequential Organ Failure Assessment) или qSOFA. Но у пациентов с гипотензией или с деменцией оценка по шкале qSOFA может приводить к ложноположительным результатам, что делает возможным ее применение, в целях прогнозирования госпитальной летальности, только у пациентов, не требующим проведения интенсивной терапии [4]. Так что до настоящего времени остается не до конца ясным, возможно ли применение шкалы qSOFA для раннего выявления у пациентов сепсиса и/или для его прогнозирования.

Прокальцитонин, прогормон кальцитонина, синтезируется С-клетками щитовидной железы и в обычных условиях в кровоток не поступает. Но в случае системной бактериальной инфекции, в ответ на которую начинается продукция цитокинов воспаления, таких как фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), увеличивается и продукция прокальцитонина, при этом не только в щитовидной железе, но и в легких, почках, печени, адипоцитах и мышцах. Секретируемый ими прокальцитонин не расщепляется до кальцитонина [5], так что измерение уровня прокальцитонина клиническим руководством SSC рекомендуется, как дополнительный тест на диагностику инфекции (слабая рекомендация) [6]. К тому же уровень прокальцитонина в крови увеличивается в течение 6 часов после начала сепсиса, достигая своих пиковых значений к 12 - 48 часам [7]. Все это свидетельствует в пользу того, что уровень прокальцитонина в крови и его дальнейшие изменения могут помочь в раннем распознавании тяжелого сепсиса.

В нескольких более ранних исследованиях уже изучалась взаимосвязь между изменениями уровня прокальцитонина в крови во время острой фазы и прогнозом сепсиса [8, 9]. Но вот связь между изменением значения прокальцитонина с течением времени и прогнозом сепсиса полностью не выявлена.

Целью данного исследования послужила оценка возможной взаимосвязи между значением прокальцитонина в крови на момент поступления в госпиталь и его последующие изменения и прогнозом у пациентов с сепсисом.

????????? ? ??????

?????? ?????????????? ? ?????????

Исследование было одноцентровым, ретроспективным, наблюдательным, проводилось в период с января 2015 года по март 2018 года, всего 39 месяцев. В исследование были включены пациенты 18 лет и старше, которые поступили на лечение в департамент неотложной и критической медицины университетского госпиталя (the Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kansai Medical University Hospital). Диагноз сепсиса устанавливался на основании критериев Сепсис-3 тогда, когда оценка по шкале последовательной оценки органного повреждения (the Sequential Organ Failure Assessment) или SOFA, у пациентов с подозрением на инфекцию составляла два и более баллов [10]. Пациенты с сепсисом выделялись из электронных баз истории болезни. Мы исключили пациентов, которые отказались от лечения, с остановкой сердечной деятельности и дыхания при поступлении в госпиталь/когда это было причиной госпитализации, умерших в течение 24 часов после госпитализации и тех, у которых не был сделан анализ на прокальцитонин на следующий после госпитализации день. Пациентов возрастом 18 - 74 лет мы отнесли к взрослым пациентам, а пациентов 75 лет и старше - к пациентам пожилого и старческого возраста. Мы определяли уровень прокальцитонина у всех пациентов с подозрением на инфекцию. Мы определяли уровень прокальцитонина в крови у пациентов с сепсисом на момент госпитализации и на следующий день. Мы разделили пациентов по признаку «Источник инфекции» на «Брюшная полость», «Мочевыводящий тракт», «Мягкие ткани», «Легкие» и «Другой источник инфекции». Мы определяли тяжесть течения сепсиса по шкале SOFA [11]. Для измерения уровня прокальцитонина в крови пациентов с сепсисом мы использовали Elecsys BRAHMS (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), который измеряет прокальцитонин в пределах 0.5 - 100 нг/мл. В случае, когда уровень прокальцитонина в крови превышал значение в 100 нг/мл, мы определяли его уровень, как равный 100 нг/мл. Мы рассчитывали изменения уровня прокальцитонина ( $\Delta$ PCТ) в крови как разницу между его уровнями на момент госпитализации и на следующий день. Мы определяли пациентов с систолическим давлением ниже 90 мм Hg на момент госпитализации, как пациентов с гипотензией. Если у пациента при оценке по шкале диссеминированной внутрисосудистой коагуляции количество баллов составляло 4 и более, то такому пациенту ставился диагноз синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [12]. Для посевов кровь собиралась из разных сайтов. Положительными посевами считались посевы с наличием бактериального роста в обеих пробах, взятых из разных сайтов [13]. Протокол исследования был одобрен the Institutional Review Board of Kansai Medical University (Approval Number: 2018239), который отказался от необходимости получать письменное информированное согласие пациента из-за наблюдательного характера исследования.

??????

Основным исходом данного исследования стала летальность на 28 день после госпитализации.

???????????????????? ??????

Непрерывные переменные представлены как медиана и межквартильный диапазон (размах) (IQR), а категориальные переменные - как числа и проценты. Мы оценили взаимосвязь между переменными и исходом с помощью одномерного логистического регрессионного анализа и рассчитали «грубое» отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал. Переменные, которые мы оценивали, включали возраст, пол, причину сепсиса, гипотонию, синдром системного воспалительного ответа, ДВС-синдром, результаты посевов крови и значение прокальцитонина на момент госпитализации. Для того, чтобы определить пороговое значение прокальцитонина на момент госпитализации, мы применили анализ ROC и анализ дерева регрессии [14]. В ROC-анализе мы оценили взаимосвязь между значением прокальцитонина при госпитализации и исходом. В регрессионном анализе мы использовали в качестве переменных элементы, которые определялись на момент госпитализации: шкала ДВС, оценка SOFA, значение прокальцитонина при госпитализации и ΔPCT. В этом анализе дерева классификации и регрессии мы определили бифуркацию на основе отношения правдоподобия *chi*-квадрат каждой переменной. Затем мы оценили связь с результатом. Все тесты были двусторонними, и значения *p* менее 0,05 считались статистически значимыми. Все статистические анализы были выполнены с использованием JMP 14 ((SAS Institute, Cary, NC).

Данная работа была выполнена на основе заявления об усилении отчетности наблюдательных исследований в эпидемиологии для оценки отчетности когортных и перекрестных исследований [15].

?????????????

На Рисунке 1 показан отбор пациентов в исследование. Диагноз сепсис был поставлен 198 пациентам. Мы исключили из исследования шесть пациентов, которые отказались от лечения, одного пациента с остановкой сердечной деятельности на момент госпитализации, трех пациентов, умерших в течение 24 часов после госпитализации и 15 пациентов, у которых не был взят анализ крови на прокальцитонин на следующие после госпитализации сутки. Таким образом, в исследование вошли 173 пациента.

В Таблице 2 показаны исходные характеристики пациентов с сепсисом, включенных в данное исследование. Медианный возраст составил 74 года (IQR, 64–79 лет), 102 пациента были мужчинами (59%). Наиболее частым источником сепсиса оказалась брюшная полость (74 пациента, 42.8%), затем мочевыводящий тракт (36 пациентов, 20.8%). Количество пациентов с гипотензией составило 66 (38.2%), количество пациентов с ДВС-синдромом составило 69 (39.9%). Медианное значение прокальцитонина на момент госпитализации составило 14.8 нг/мл (IQR, 3.5–78.4 нг/мл), а медианное значение  $\Delta$ РСТ было 0.0 нг/мл (IQR, –4.5 to 5.2 нг/мл). Летальность на 28 день составила 5.8% (10 пациентов умерли).

ROC анализ показал, что точкой отсечения для прокальцитонина на момент госпитализации стал его уровень в крови, равный 31.6 нг/мл (площадь под кривой 0.65). Регрессионный анализ показал, что точкой отсечения для прокальцитонина на момент госпитализации стал его уровень, равный 33.2 нг/мл. Что же касается значения  $\Delta$ РСТ, то такой точкой стало 0.0 нг/мл.

Таким образом оба анализа показали практически равные результаты в отношении точки отсечения, или порогового значения, уровня прокальцитонина на момент поступления. Но в нашем исследовании мы свое внимание сосредоточили не только на уровне прокальцитонина в крови, но и на показателе  $\Delta$ РСТ, точкой отсечения для которого стал результат регрессивного анализа (Рис. 2).

В Таблице 2 показаны результаты одномерного логистического регрессивного анализа. У пациентов старческого возраста (crude OR, 5,314; 95% OR, 1,094–25,806;  $p = 0,044$ ) значение прокальцитонина в крови менее 33,2 нг/мл при госпитализации ( $p = 0,007$ ) и  $\Delta$ РСТ менее 0,0 нг/мл (crude OR 5,056; 95% OR 1,04124,545;  $p = 0,046$ ) были связаны летальностью на 28 день после госпитализации.

На Рисунке 3 показан график разброса зависимости между значением прокальцитонина в крови при госпитализации и  $\Delta$ РСТ. Среди пациентов с уровнем прокальцитонина в крови менее 33,2 нг/мл при госпитализации мы классифицировали пациентов с  $\Delta$ РСТ менее 0,0 нг/мл как группу А, а пациентов с  $\Delta$ РСТ равным или более 0,0 нг/мл, как группу А2. Пациентов с уровнем прокальцитонина в крови равным или превышающим 33,2 нг/мл при госпитализации и с  $\Delta$ РСТ 0,0 нг/мл мы классифицировали как группу В1, а пациентов с  $\Delta$ РСТ равным или превышающим 0,0 нг/мл как группу В2. Летальность в группе А1 составила 18,6% (8/43), в группе А2 - 3,2% (2/62). И напротив, уровень летальности как в группе В1, так и в группе В2, составил 0,0%. У пациентов группы А1 летальность была значительно выше, чем у других пациентов ( $p < 0,001$ ) (Рис. 2 и 3).

??????????

Результаты нашего исследования показали, что значение прокальцитонина в крови на момент госпитализации и изменение его значения на следующий день может принести пользу при сепсисе в качестве индикатора необходимости раннего терапевтического вмешательства, что может привести к улучшению прогноза у пациентов с сепсисом.

В нашем исследовании уровень прокальцитонина в крови менее 33,2 нг/мл при госпитализации был связан с 28 дневной летальностью. За такой результат могут нести ответственность следующие три механизма. Во-первых, у пациентов с тяжелым сепсисом способность к продукции воспалительных цитокинов, включая сюда TNF- $\alpha$ , может быть снижена, даже несмотря на экспрессию Toll-подобного рецептора (TLR), а значит и снижена способность к продукции прокальцитонина. При системной бактериальной инфекции антиген-презентующие клетки, такие как макрофаги, распознают ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны и ассоциированные с повреждениями молекулярные паттерны через TLR, а антиген-презентующие клетки продуцируют воспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ . Однако предыдущее исследование показало, что у пациентов с сепсисом экспрессия TLR не обязательно была связана с синтезом белков, таких как цитокины [16]. В частности, продукция воспалительных цитокинов моноцитами у пациентов с тяжелым сепсисом была значительно ниже, чем у здоровых пациентов [17]. Во-вторых, у некоторых пациентов в нашем исследовании течение сепсиса было осложнено органной дисфункцией, которая также повлияла на выработку воспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ . В результате у пациентов с уровнем прокальцитонина в крови при поступлении в больницу менее 33,0 могла присутствовать органная дисфункция, что и объясняло более высокую летальность. Наконец, у этих пациентов тяжелый сепсис может привести к чрезмерной выработке противовоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (IL) 10, что может подавлять иммунную функцию и повреждать некоторые органы. Действительно, когда воспалительный ответ сохраняется, IL-10 продуцируется не только Т-хелперами типа II, но также некоторыми Т-хелперами типа I, которые приобретают способность продуцировать IL-10 [18]. Все это приводит к развитию состояния иммуносупрессии и продлению инфекционного процесса, а развитие на этом фоне вторичной инфекции может привести к дальнейшему прогрессированию органной дисфункции [19].

В некоторых предыдущих исследованиях сообщалось, что высокое значение прокальцитонина у пациентов с сепсисом при госпитализации было связано с неблагоприятным исходом [20 - 25]. Причина, по которой наш результат отличается от предыдущих исследований в том, что этиология сепсиса в нашем исследовании отличалась от таковой в предыдущих исследованиях. В предыдущих исследованиях наиболее частой причиной развития сепсиса служили респираторные инфекции. В нашем же исследовании большинство заболеваний приходилось на инфекции брюшной полости и мочевыводящего тракта. Ранее уже сообщалось о различиях в летальности пациентов с сепсисом в зависимости от очага инфекции [26 – 30]. Esper et al. [28] сообщили, что пациенты с сепсисом и респираторной инфекцией имели более высокие показатели тяжелой органной дисфункции и более высокие показатели летальности по сравнению с другими источниками инфекции. В этом исследовании средний балл SOFA среди пациентов с респираторной инфекцией был выше, чем у пациентов с другими источниками инфекции. Следовательно, уровень летальности пациентов с респираторной



инфекцией может быть выше, чем у пациентов с другими источниками инфекции (дополнительная таблица 1, <http://links.lww.com/CCX/A452>). С другой стороны, предыдущее исследование показало, что у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей прогноз лучше, чем у пациентов с другими источниками инфекции [29]. Анатомическая структура мочеполовых путей («вымывание с мочой») может предотвратить бактериальную инвазию и ограничить абсорбцию бактериальных токсинов [30]. Пациентам с абдоминальной инфекцией часто проводилось хирургическое лечение, включая дренирование очага инфекции. Лечение может повлиять на уровень летальности, предотвращая бактериальную инвазию и ограничивая абсорбцию бактериальных токсинов.

Анализ подгрупп показал, что прогноз пациентов из группы В был лучше, чем у пациентов из группы А. При анализе подгрупп пациентов из группы А, прогноз пациентов с повышением ДРСТ (группа А2) был лучше, чем у пациентов из группы А, где показатель ДРСТ снижался (группа А1). Получается так, что пациенты в группе В могли быть в относительно лучшем общем состоянии в контексте выработки прокальцитонина. В то же время, в группе А могло быть смешение пациентов с относительно легким течением сепсиса с пациентами, у которых течение сепсиса было более тяжелым. У пациентов с относительно легким течением сепсиса уровень прокальцитонина в крови увеличивался с ухудшением состояния. Однако у пациентов с тяжелым сепсисом, когда возможности для выработки прокальцитонина снижаются, значение прокальцитонина в крови на момент госпитализации было низким и, возможно, его уровень не мог повышаться в последующем.

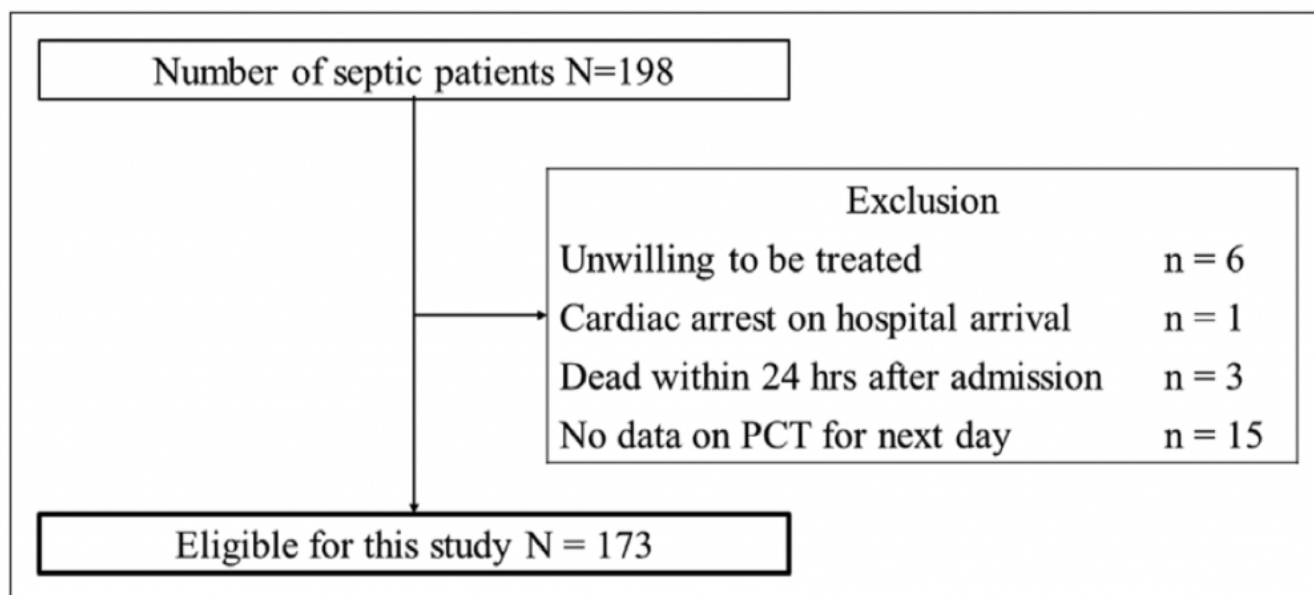
Связи между значением прокальцитонина в крови при поступлении в стационар пациентов с сепсисом и последующими изменениями уровня прокальцитонина и прогнозом не выявлено. Однако в предыдущем исследовании сообщалось, что уровень прокальцитонина в крови на момент госпитализации не имел корреляций с тяжестью сепсиса [21], но в группе пациентов с сепсисом низкое значение прокальцитонина при госпитализации может быть объяснено сочетанием пациентов с легким и крайне тяжелым сепсисом. Таким образом, наши результаты показывают, что сочетание уровня прокальцитонина в крови при госпитализации и его последующие изменения может отражать тяжесть сепсиса, что потенциально может способствовать улучшению прогноза у пациентов с сепсисом.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, это исследование было одноцентровым ретроспективным наблюдательным исследованием, с небольшим количеством участников. Следовательно, общая достоверность этих результатов была низкой, поэтому для подтверждения результатов нашего исследования необходимо проведение многоцентрового проспективного когортного исследования. Во-вторых, мы не могли исследовать взаимосвязь между продукцией воспалительных цитокинов и значениями прокальцитонина. Воспалительные цитокины участвуют в выработке прокальцитонина, но могут потребоваться дальнейшие исследования для определения прогностической связи между ними и течением сепсиса. В-третьих, поскольку верхний предел измерения уровня прокальцитонина в крови составлял 100 нг/мл, осталось не

совсем ясным, существует ли у пациентов с сепсисом связь между избыточной продукцией прокальцитонина и прогнозом. В-четвертых, мы не смогли включить в анализ анамнез пациента. Наконец, из-за того, что исследование было ретроспективным и наблюдательным, в нем могут присутствовать неизвестные вмешивающие факторы.

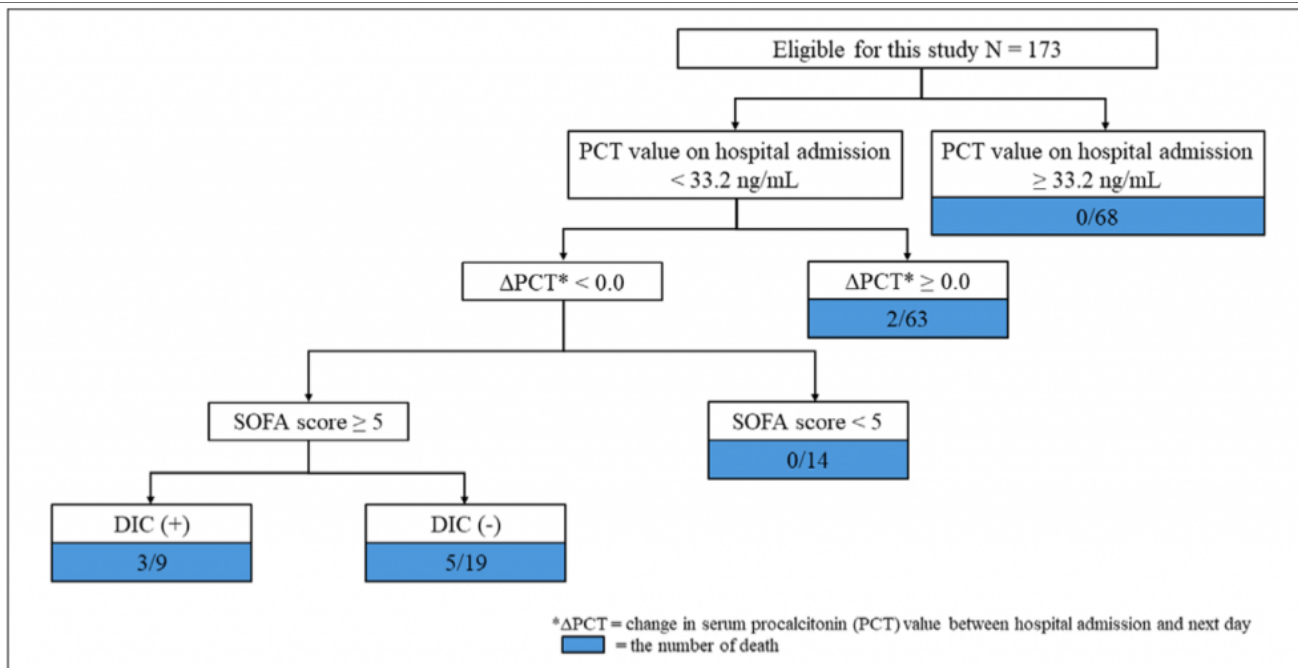
??????

Наше исследование показало, что пациенты с сепсисом с уровнем прокальцитонина в крови менее 33,2 нг/мл на момент госпитализации и с  $\Delta$ РСТ менее 0,0 нг/мл на следующий день имели высокую летальность на 28 суток. Сочетание значения прокальцитонина при госпитализации и последующее изменение значения прокальцитонина может быть связано с прогнозом сепсиса.

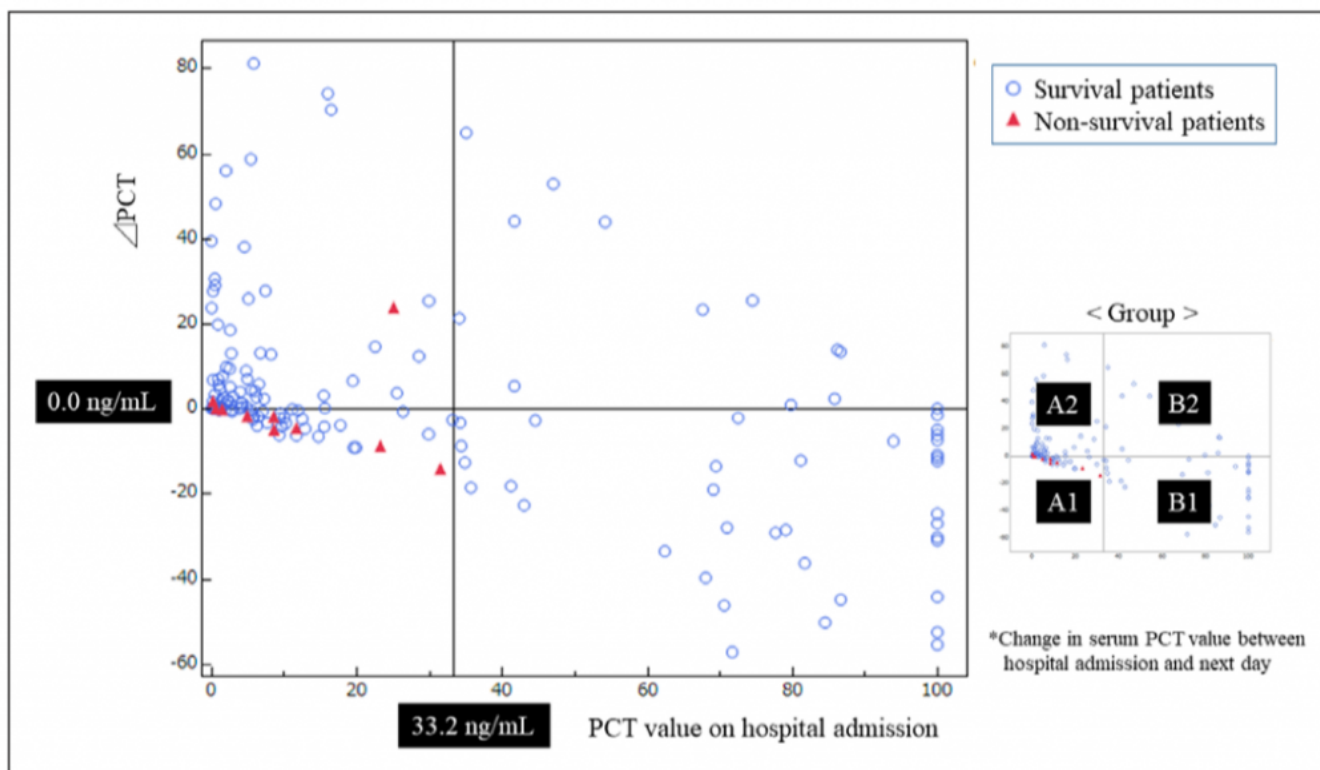


**Figure 1.** Patient flow in this study. One-hundred ninety-eight patients were diagnosed as sepsis during study periods. We excluded six patients with unwilling to be treated, one patient with cardiac arrest on hospital arrival, three patients with dead within 24 hr after admission, and 15 patients with no data on procalcitonin (PCT) for next day. We finally included 173 patients in this study.





**Figure 2.** Result of regression tree analysis. DIC = disseminated intravascular coagulation, PCT = procalcitonin, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, ΔPCT = change in serum procalcitonin.



**Figure 3.** Scatter plot of the relationship between procalcitonin (PCT) value in blood on hospital admission (*horizontal axis*) and change in serum procalcitonin (ΔPCT) (*vertical axis*). *Circles* indicate survival patients, and *triangles* indicate nonsurvival patients.

**TABLE 1.**  
**Baseline Characteristics of the Patients With Sepsis in This Study**

Variables	All Patients (n = 173)	Survival Patients (n = 163)	Nonsurvival Patients (n = 10)	p
Age, yr, median (IQR)	74 (64–79)	73 (63–79)	82 (75–90)	0.007
Male, n (%)	102 (59.0)	96 (58.9)	6 (60.0)	1.000
Focus of sepsis, n (%)				0.397
Abdomen	74 (42.8)	68 (41.7)	6 (60.0)	
Urinary tract	36 (20.8)	26 (20.0)	0 (0.0)	
Soft tissue	20 (11.6)	19 (11.7)	1 (10.0)	
Respiratory system	17 (9.8)	15 (9.2)	2 (20.0)	
Others	26 (15.0)	35 (21.5)	1 (10.0)	
Hypotension, n (%)	66 (38.2)	60 (36.8)	6 (60.0)	0.184
Disseminated intravascular coagulation, n (%)	69 (39.9)	65 (39.9)	4 (40.0)	1.000
Blood culture (positive), n (%)	57 (32.9)	53 (32.5)	4 (40.0)	0.731
Lactate level <sup>a</sup> (mg/dL), median (IQR)	23.0 (15.0–47.5)	23.0 (15.0–47.0)	40.0 (16.8–72.8)	0.189
Procalcitonin level on hospital admission (ng/mL), median (IQR)	14.8 (3.5–78.4)	15.6 (3.9–81.2)	8.7 (1.4–23.8)	0.124
Change in serum procalcitonin <sup>b</sup> (ng/mL), median (IQR)	0.0 (–4.5 to 5.2)	0.0 (–4.3 to 5.6)	–1.9 (–5.9 to 0.4)	0.507
Sequential Organ Failure Assessment score, median (IQR)	7 (4–9)	7 (4–9)	8 (6–12)	0.217
Mortality on 28 d after hospital admission, n (%)	10 (5.8)			

IQR = interquartile range.

<sup>a</sup>Date of lactate levels in four patients were missing.

<sup>b</sup>Change in procalcitonin value in blood between hospital admission and the next day.

**TABLE 2.**  
**Factors Associated With Mortality at 28 Days After Hospital Admission in the Patients With Sepsis**

Variables	Mortality Rate, % (n/n)	Crude OR (95% CI)	p
<b>Age group, n (%)</b>			
16–74 yr old	2.1 (2/95)	Reference	
≥ 75 yr old	10.3 (8/78)	5.314 (1.094–25.806)	0.044
<b>Gender, n (%)</b>			
Male	5.9 (6/102)	1.047 (0.284–3.853)	1.000
Female	5.6 (4/71)	Reference	
<b>Cause of sepsis, n (%)</b>			
Abdomen	8.1 (6/74)	0.324 (0.037–2.796)	0.250
Urinary tract	2.8 (1/36)	Reference	
Soft tissue	5.0 (1/20)	0.543 (0.032–9.176)	0.674
Respiratory system	11.8 (2/17)	0.214 (0.018–2.547)	0.206
Others	0.0 (0/26)	NA	0.990
<b>Hypotension, n (%)</b>			
Hypotension (+)	9.1 (6/66)	2.575 (0.699–9.492)	0.184
Hypotension (–)	3.7 (4/107)	Reference	
<b>DIC, n (%)</b>			
DIC (+)	5.8 (4/69)	1.005 (0.273–3.701)	1.000
DIC (–)	5.8 (6/104)	Reference	
<b>Blood culture, n (%)</b>			
Blood culture (+)	7.0 (4/57)	1.384 (0.374–5.112)	0.731
Blood culture (–)	5.2 (6/116)	Reference	
<b>Procalcitonin value on hospital admission, n (%)</b>			
Procalcitonin value < 33.2 ng/mL	9.5 (10/105)	NA	0.007
Procalcitonin value ≥ 33.2 ng/mL	0.0 (0/68)		
<b>ΔPCT<sup>a</sup>, n (%)</b>			
ΔPCT < 0.0 ng/mL	10.0 (8/80)	5.056 (1.041–24.545)	0.046
ΔPCT ≥ 0.0 ng/mL	2.2 (2/93)	Reference	

DIC = disseminated intravascular coagulation, NA = not applicable, OR = odds ratio, ΔPCT = change in serum procalcitonin.

<sup>a</sup>Change in procalcitonin value in blood between hospital admission and the next day.

?????? ????????????

1. Global Sepsis Alliance: A Global Health Crisis. Available at: <https://www.global-sepsis-alliance.org>. Accessed February 16, 2020

2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596
3. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 1):S64–S74
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al: Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762–774
5. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515–518
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552
7. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605–1608
8. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, et al: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999; 3:45–50
9. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al: Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: Results from the multicenter procalcitonin MOonitoring SEpsis (MOSES) study. *Crit Care Med* 2017; 45:781–789
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810
11. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA: The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 2009; 37:1649–1654
12. Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group: A multicenter, prospective validation of

---

disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. *Crit Care Med* 2006; 34:625–631

13. Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al: Detection of bloodstream infections in adults: How many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45:3546–3548
14. Yamano S, Shimizu K, Ogura H, et al: Low total cholesterol and high total bilirubin are associated with prognosis in patients with prolonged sepsis. *J Crit Care* 2016; 31:36–40
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al; STROBE Initiative: The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:344–349
16. Armstrong L, Medford AR, Hunter KJ, et al: Differential expression of Toll-like receptor (TLR)-2 and TLR-4 on monocytes in human sepsis. *Clin Exp Immunol* 2004; 136:312–319
17. Tsujimoto H, Ono S, Hiraki S, et al: Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+ CD14+ monocytes in patients with septic shock. *J Endotoxin Res* 2004; 10:229–237
18. Motomura Y, Kitamura H, Hijikata A, et al: The transcription factor E4BP4 regulates the production of IL-10 and IL-13 in CD4+ T cells. *Nat Immunol* 2011; 12:450–459
19. Ostanin AA, Leplina OY, Shevela CY, et al: Inflammatory syndromes (SIRS, MARS, CARS) in patients with surgical infection. *Russ J Immunol* 2000; 5:289–300
20. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–2058
21. Azevedo JR, Torres OJ, Czeczko NG, et al: Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir* 2012; 39:456–461
22. Jekarl DW, Lee S, Kim M, et al: Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3. *J Clin Lab Anal* 2019; 33:e22996

23. Angeletti S, Ciccozzi M, Fogolari M, et al: Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combined score in the diagnosis and prognosis of systemic and localized bacterial infections. *J Infect* 2016; 72:395–398
24. Yunus I, Fasih A, Wang Y: The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One* 2018; 13:e0206527
25. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al: Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1166–1169
26. Osborn TM, Phillips G, Lemeshow S, et al: Sepsis severity score: An internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database\*. *Crit Care Med* 2014; 42:1969–1976
27. Caraballo C, Ascuntar J, Hincapié C, et al: Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellin, Colombia. *Rev Bras Ter Intensiva* 2019; 31:47–56
28. Esper AM, Moss M, Lewis CA, et al: The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 2576–2582
29. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al; Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos: Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: A Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12:R158
30. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, et al; Co-operative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group: Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:1204–1213