

©Borgis

August Wrotek¹, *Teresa Jackowska^{1,2}

suPAR (rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu) jako potencjalny biomarker w zapaleniach płuc**

Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a potential biomarker in pneumonia

¹Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP

²Kliniczny Oddział Pediatriczny, Szpital Bielański im. ks. J. Popiełuszki, Warszawa
Ordynator Oddziału: dr hab. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP

Słowa kluczowe

uPAR, inwazyjna choroba
pneumokokowa, pozaszpitalne
zapalenie płuc

Key words

uPAR, invasive pneumococcal disease,
community-acquired pneumoniae

Streszczenie

Zapalenie płuc jest częstą chorobą w wieku dziecięcym, wymagającą hospitalizacji u 50-60% pacjentów poniżej 5. roku życia. Mimo skali problemu, nadal brak jest ujednoczonych skal oceny ciężkości choroby, nie ustalono także czynników prognostycznych. W związku z tym prowadzone są poszukiwania nowych biomarkerów, które mogłyby pomóc stratyfikować ryzyko u pacjenta lub wskazywać na konieczność hospitalizacji. suPAR jest rozpuszczalną formą uPAR (CD87), który jest obecny między innymi na komórkach układu odpornościowego. W badaniach na modelu zwierzęcym udowodniono, iż brak genu kodującego uPAR skutkuje cięższym przebiegiem zapalenia płuc i gorszym jego rokowaniem. Podwyższone stężenia suPAR stwierdza się w stanach związanych z pobudzeniem układu odpornościowego, niezależnie od etiologii (infekcje bakteryjne i wirusowe, niektóre guzy łe, choroby autoimmunologiczne). suPAR z uwagi na rolę jego prekursora w odpowiedzi na zapalenie płuc może wzrastać specyficznie w tej chorobie, zwłaszcza u pacjentów z infekcją uogólnioną. W dotychczasowych badaniach u pacjentów z sepsą (także u pacjentów z pierwotną lokalizacją zakażenia w płucach) stwierdzano znacząco wyższe stężenia suPAR i ich związek z wyższą śmiertelnością. suPAR wprawdzie nie wykazywał istotnych wartości diagnostycznych, jednak jako czynnik prognostyczny przedstawia się obiecująco. Jego stężenia w przebiegu ciężkich zakażeń są stabilnie podwyższone przez 7 dni, co zwiększa szanse zdiagnozowania pacjentów o wyższym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby.

Summary

Pneumonia is a frequent childhood disease and requires hospital treatment in 50-60% of patients under five years of age. However, despite the frequent occurrence of the problem, we are still lacking unified scales to assess the severity of the pneumonia and the prognostic factors. Thus, there are studies focusing on novel biomarkers that might be useful in stratifying the risk in patients with pneumonia and/or indicating the necessity of hospital treatment. The suPAR is a soluble form of the uPAR (CD87), which is present on various immune system cells. Research on a mice model has proved that a lack of the uPAR gene results in a more severe course of pneumonia and a worse prognosis. Elevated suPAR levels have been related with an activation of the immune system, regardless of its etiology (bacterial and viral infections, some solid tumors, autoimmune diseases). suPAR, due to the role of its precursor in inflammatory responses in patients with pneumonia, may be specifically increased in this very disease, especially in patients with a generalized infection. Previous studies on septic patients (also patients with the primary site of infection localized in the lungs) have shown significantly increased suPAR levels and their correlation with higher mortality. Although the suPAR did not show essential diagnostic values, yet, as a prognostic factor it seems promising. Moreover, its levels in severe infections are stably elevated for 7 days, thus facilitating the identification of patients that are running a higher risk of a more severe course of the disease.

Adres do korespondencji:

*Teresa Jackowska
Klinika Pediatrii CMKP
ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa
tel. +48(22) 864-11-67
tjackowska@cmkp.edu.pl

**Praca zrealizowana w ramach grantu Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie nr 506-1-20-01-14.

WSTĘP

Według Światowej Organizacji Zdrowia zapalenie płuc jest najczęstszą pojedynczą przyczyną śmierci u dzieci poniżej piątego roku życia (1), odpowiadając za około milion zgonów rocznie, w tym około 3000 w krajach rozwiniętych (2, 3). Zapalenie płuc u dzieci jest także jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji dzieci poniżej 5. roku życia (50-60% wymaga hospitalizacji) (3). Mimo to, nadal brak jest ujednoczonych kryteriów oceny ciężkości choroby czy wskazań do hospitalizacji, ustalonych w oparciu o wiarygodne badania naukowe (*Evidence-Based Medicine*). Dlatego też naturalne powinno być poszukiwanie nowych markerów, użytecznych w ocenie ciężkości zapalenia płuc czy ryzyka wystąpienia powikłań. Idealny biomarker zapalenia płuc, w połączeniu z danymi klinicznymi, powinien być charakterystyczny dla infekcyjnego zajęcia tkanki płucnej, nie zależeć od etiologii, a mieć związek z ciężkością choroby, być łatwy do oznaczenia, niezależny od wpływu czynników trzecich (takich jak przyjmowane leki, sposób odżywiania, stan nawodnienia pacjenta), tani i powszechnie dostępny, cechować się dynamiką zmian korelującą z przebiegiem choroby, przez co będzie użyteczny w monitorowaniu przebiegu leczenia.

Jednym z potencjalnych biomarkerów w zapaleniu płuc może być rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR). suPAR jest rozpuszczalną formą receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (uPAR/CD87) i pochodzi z jego rozszczepienia pod wpływem działania enzymów proteolitycznych (4). uPAR (CD87) to białko związane z błoną komórkową przez łącznik fosfatydyloinozytolowy (5) występujące głównie na różnych komórkach układu immunologicznego, takich jak makrofagi, neutrofile czy monocyty (6, 7). uPAR odgrywa istotną rolę w mediacji procesów odpornościowych, poprzez indukcję chemotaksji i proteolizy, udział w adhezji międzykomórkowej czy migracji komórek układu odpornościowego (7, 8).

Podwyższone stężenia suPAR stwierdza się w przebiegu różnych chorób związanych z aktywacją układu immunologicznego (9), takich jak choroby autoimmunologiczne (10) czy niektóre nowotwory (11). Początkowo badania nad stężeniami suPAR koncentrowały się na chorobach nowotworowych z racji roli suPAR w proteolizie, zaś od potencjalnych antagonistów uPA/uPAR oczekuje się zmniejszenia inwazyjności i przerzutów, a nawet zapobiegania wzrostowi nowotworów (5). Jednak obiecujące okazały się także badania nad zakażeniami, w których stwierdzono, iż stężenia suPAR nie są zależne od etiologii, a raczej odzwierciedlają stopień aktywacji układu odpornościowego. Obserwowano istotnie wyższe stężenia suPAR w przebiegu infekcji zarówno bakteryjnych (12, 13), wirusowych (głównie zakażenia HIV (14), jak i chorób pasożytniczych (malaria) (15). Wykazano, iż suPAR ma znaczenie jako czynnik prognostyczny w bakteriemii u osób dorosłych (16), w przebiegu gruźlicy (12) czy zakażenia HIV (8, 17). U krytycznie chorych pacjentów (z sepsą, bakteriemią, czy zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, tzw. SIRS) suPAR

jako pojedynczy czynnik ma ograniczoną wartość prognostyczną, choć wyższą niż pojedyncze oznaczenia innych markerów biologicznych (9). Jednakże, jego wartość prognostyczna znacznie wzrasta w połączeniu z klinicznymi skalami oceny ciężkości chorych, zwiększając także czułość i specyficzność skali rozszerzonej o wyniki pomiarów suPAR.

Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie potencjalnej roli suPAR w zapaleniach płuc, ze szczególnym uwzględnieniem jego pochodzenia i roli jaką odgrywa w patogenezie choroby. Choć dotychczas przeprowadzono jedynie pojedyncze badania nad użytecznością suPAR w zapaleniach płuc, jego rola być może wzrośnie z uwagi na obiecujące wyniki tych badań.

POCHODZENIE, BUDOWA I ROLA uPAR/suPAR

suPAR, który jest rozpuszczalną formą uPAR pochodzi z rozszczepu i uwolnienia związanego z błoną komórkową prekursora (uPAR) (5). Trzy domeny (DI, DII, DIII) budujące uPAR wchodzi także w skład suPAR. Pełnołańcuchowy suPAR składa się ze wszystkich 3 domen (jest w związku z tym nazywany suPAR I-III) i prawdopodobnie sam ma zdolność kompetycyjnego wiązania urokinazowego aktywatora plazminogenu (uPA), czyli ligandu uPAR (5). Brak domeny DI w niepełnołańcuchowym suPAR (tzw. suPAR II-III) powoduje brak zdolności wiązania uPA, zaś jego rola polega głównie na chemotaksji. Domena DI może sama budować krótki łańcuch suPAR I, który, choć zawiera miejsce wiązania dla ligandu (uPA), to jednak ma znacznie mniejsze powinowactwo do niego, gdyż do wiązania uPA potrzebna jest obecność domeny DIII lub wiązania domen DII i DIII (5).

suPAR obecny jest nie tylko w surowicy, lecz także w moczu, płynie mózgowo-rdzeniowym (13, 18), płynie opłucnowym, osierdziowym i otrzewnowym (19), czy ślinie (20), choć badania w zdecydowanej większości koncentrują się na stężeniach suPAR w surowicy.

Prekursor suPAR, czyli uPAR (CD87) odgrywa znaczącą rolę we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w płucach. Ma ona wynikać z intensywnej rekrutacji neutrofilii do miejsca infekcji w przebiegu zapalenia płuc, zaś uPAR odgrywa kluczową rolę zarówno w migracji jak i aktywacji neutrofilii (21). Myszy pozbawione genu dla uPAR w porównaniu z „dzikim typem” myszy wykazywały zmniejszoną migrację neutrofilii, zaś zdolności fagocytarne granulocytów i makrofagów były znacznie zmniejszone, co skutkowało zwiększonym namnażaniem czynnika infekcyjnego i bardziej nasiloną reakcją zapalną organizmu (21).

Mechanizm oddziaływania uPAR na odpowiedź immunologiczną wiązano początkowo z interakcją z B2-integrinami, ale rola uPAR nie ogranicza się do tego jednego mechanizmu.

Rekrutacja komórek do miejsca zakażenia jest regulowana przez cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu. Interleukina-1, PMA, a zwłaszcza bakterie Gram-ujemne powodują migrację komórek zapalnych za pośrednictwem B2-integriny CD11b/CD18, w odróżnieniu

od zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi, które powoduje migrację komórek na ścieżce niezależnej od CD11b/CD18 (22).

uPAR ułatwia migrację poprzez generację plazminy na powierzchni komórki (po uprzednim związaniu swojego ligandu-uPA) z następowym rozpuszczaniem macierzy pozakomórkowej (co promuje migrację komórek), a także odgrywa rolę w mobilizacji i aktywacji leukocytów przez interakcję z B2-integrzynami, głównie CD11b/CD18 (21). Kompleks uPAR i CD11b/CD18 moduluje migrację komórek, zaś przerwanie wiązań między uPAR z CD11b/CD18 hamuje *in vitro* chemotaksję komórek (22).

W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano jednak, iż myszy z wyłączonym (knock-out) genem dla uPAR wykazują większą podatność na infekcję jak i zmniejszoną migrację neutrofilii do miejsca zakażenia w przebiegu zapalenia płuc, wywołanych zarówno przez bakterie Gram-ujemne (czyli wykorzystujące CD11b/CD18-zależną ścieżkę aktywacji chemotaksji komórek), jak i przez bakterie Gram-dodatnie, gdzie organizm wykorzystuje ścieżkę niezależną od integryny B2 CD11b CD18. Skutkowało to zmniejszoną migracją neutrofilii, większą liczbą kolonii bakteryjnych oraz gorszą przeżywalnością w modelu mysim zapalenia płuc (23).

MIEJSCE suPAR W ZAPALENIACH PŁUC

Z uwagi na rolę jaką prekursor suPAR odgrywa w odpowiedzi immunologicznej na poziomie tkanki płucnej, celowe wydaje się podjęcie badań nad stężeniami suPAR u pacjentów z zapaleniem płuc, u których możemy obserwować wzrost wartości suPAR wynikający nie tylko z faktu pobudzenia układu immunologicznego, ale także z lokalizacji zapalenia w płucach.

W badaniu analizującym stężenia suPAR u dzieci z zapaleniami płuc stwierdzono u tych pacjentów znacząco wyższe stężenia suPAR w porównaniu z grupą dzieci zdrowych (24). Ustalono także związek podwyższonych stężeń suPAR z ciężkością zapalenia płuc ocenianą na podstawie innych wykładników stanu zapalnego (24). Wartość diagnostyczna suPAR oraz porównanie jej z wartością innych parametrów laboratoryjnych, np. wykładników stanu zapalnego pozostaje do ustalenia. suPAR u dzieci może być przydatny w ocenie ciężkości zapalenia płuc.

Kolejnym potencjalnym wykorzystaniem suPAR są zakażenia uogólnione z pierwotnym miejscem infekcji w płucach. Badanie Savva i in. (25), do którego włączono dorosłych z infekcją uogólnioną i zapaleniem płuc związanym z wentylacją (*Ventilator-Associated Pneumonia*) wykazało związek podwyższonych stężeń suPAR z ryzykiem zgonu, z 80% czułością i 78% dodatnią wartością diagnostyczną dla różnicowania pacjentów z sepsą od pacjentów z ciężką sepsą. Wprawdzie częstość bakteriemii w przebiegu zapalenia płuc u dzieci jest niska- według najnowszych doniesień Heine i in. wynosi zaledwie 1-3% (26), to należy podkreślić, że analizowano populację dzieci, w której wprowadzono powszechne szczepienie przeciw *Haemophilus influenzae* typu b oraz *Streptococcus pneumoniae*.

W materiale naszej Kliniki odsetek dodatnich posiewów krwi towarzyszących zapaleniu płuc wynosił 0,6%. Rzeczywista częstość bakteriemii w przebiegu zapalenia płuc może być wyższa, gdyż populacja dzieci w Polsce jest objęta obowiązkowym szczepieniem tylko przeciw *Haemophilus influenzae* typu b. Natomiast szczepienie przeciw pneumokokom jest szczepieniem nie refundowanym, co za tym idzie jego dostępność ze względu na cenę jest znacznie ograniczona (27). Zapadalność na inwazyjną chorobę pneumokokową (ICHp) w Polsce jest najwyższa u dzieci poniżej 5, a zwłaszcza poniżej 2 roku życia (odpowiednio 2,44/100 000 i 3,39/100 000), a ponad jedna czwarta (27,4%) przypadków ICHp to zapalenia płuc (28).

suPAR JAKO BIOMARKER

Wartość diagnostyczną i prognostyczną suPAR jako biomarkera oceniano dotychczas w infekcjach uogólnionych. Wartość diagnostyczna suPAR wydaje się być niska- stężenia suPAR wzrastają w infekcji uogólnionej, Jego przydatność w różnicowaniu pacjentów z sepsą i bez sepsy jest niska, bowiem stwierdzone wartości pola pod krzywą (AUC – Area Under Curve) nie były satysfakcjonujące. Wzrost suPAR nie pozwala różnicować etiologii infekcji uogólnionej (bakteryjnej od wirusowej ani bakterii Gram-dodatnich od Gram-ujemnych), nie jest związany także z pierwotnym miejscem zakażenia, w przebiegu którego doszło do infekcji uogólnionej. Diagnostycznie suPAR dodaje niewiele do innych, powszechnie dostępnych i oznaczanych parametrów w infekcjach uogólnionych, jak białko C-reaktywne (CRP), prokalcytonina (PCT), a zatem wydaje się, że jego użyteczność jest ograniczona (9).

Z kolei wartość prognostyczna suPAR w infekcji uogólnionej wydaje się być obiecująca. Pacjenci z infekcją uogólnioną i niepomyślnym efektem leczenia mieli znacząco wyższe stężenia suPAR w porównaniu z pacjentami którzy infekcję uogólnioną przeżyli (29). suPAR jako pojedynczy biomarker miał wyższą wartość prognostyczną w porównaniu z CRP czy PCT, a jego wartość wzrastała jeszcze gdy analizowano łącznie kilka biomarkerów. Podwyższone stężenia suPAR korelowały także z koniecznością hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii, potrzebą zastosowania mechanicznej wentylacji czy użycia leków wazokonstrykcyjnych (16), a także z parametrami niewydolności narządowej, zarówno nerek, wątroby, jak i układu krzepnięcia (30). suPAR korelował również ze skalami oceny ciężkości pacjenta stosowanymi w intensywnej terapii, takimi jak APACHE II, SAPS II, SOFA (30).

Stężenia suPAR podlegają nieznacznym wahaniom dobowym, procedury (nawet kilkukrotne) zamrażania i rozmrażania surowicy nie wpływają na pomiar stężeń suPAR, a jego oznaczenie nie wymaga aby pacjent był na czczo, co jest istotne dla klinicznego wykonywania oznaczeń suPAR (5). W dotychczasowych badaniach nad pacjentami w krytycznym stanie zdrowia (sepsa, SIRS) wykazano, iż stężenia suPAR utrzymywały się na stabilnym poziomie aż przez 7 dni u pacjentów o niekorzystnym rokowaniu, a zatem moment pobrania

krwi na oznaczenie suPAR nie miał istotnego związku z jego mocą prognostyczną (25, 30).

Aktualnie dostępne są testy do oznaczeń ilościowych suPAR metodą ELISA (jednorazowo wykonywanych jest 80-90 oznaczeń) lub testy półilościowe, choć w ich przypadku zastosowanie w pediatrii wydaje się być ograniczone ze względu na dość niski punkt odcięcia (wartość dodatnia testu dla stężeń ponad 5,5 ng/ml na podstawie dotychczasowych badań wydaje się być wartością jedynie nieznacznie podwyższoną u dzieci) (24, 31).

PODSUMOWANIE

suPAR w zapaleniach płuc, zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych może okazać się nowym

obiecującym parametrem w diagnostyce i różnicowaniu zakażeń. Z uwagi na podłoże patofizjologiczne (udział prekursora – uPAR w miejscowej odpowiedzi immunologicznej w płucach) oznaczenie to może stać się przydatnym czynnikiem diagnostycznym w zapaleniu płuc. Przedstawiona powyżej wartość suPAR jako czynnika prognostycznego oraz wzrost stężeń suPAR w kolejnych oznaczeniach może znaleźć praktyczne zastosowanie w zapaleniach płuc i wskazywać na gorsze rokowanie.

Oznaczenie suPAR może stać się ważnym czynnikiem prognostycznym, szczególnie u dzieci, gdzie brak jest powszechnie przyjętych skal oceny ciężkości zapalenia płuc.

PIŚMIENNICTWO

- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z et al.: Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 408-416.
- Liu L, Johnson HL, Cousens S et al.: Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF: Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151-2161.
- Madhi SA, De Wals P, Grijalva CG et al.: The burden of childhood pneumonia in the developed world: a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e119-127.
- Huai Q, Mazar A P, Kuo A et al.: Structure of human urokinase plasminogen activator in complex with its receptor. *Science* 2006; 311: 656-659.
- Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J: suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009; 27: 157-172.
- Blasi F, Carmeliet P: uPAR: A versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 932-943.
- Plesner T, Behrendt N, Ploug M: Structure, function and expression on blood and bone marrow cells of the urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR. *Stem Cells* 1997; 15: 398-408.
- Sidenius N, Sier CF, Blasi F: Shedding and cleavage of the urokinase receptor (uPAR): identification and characterisation of uPAR fragments *in vitro* and *in vivo*. *FEBS Lett* 2000; 475: 52-56.
- Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie D P et al.: Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: A systematic review. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1418-1428.
- Toldi G, Bekó G, Kádár G et al.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in the assessment of inflammatory activity of rheumatoid arthritis patients in remission. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 327-332.
- Sier CF, Stephens R, Bizik J et al.: The level of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased in serum of ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1998; 58: 1843-1849.
- Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N et al.: The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: A community study from Guinea-Bissau. *International J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 686-692.
- García-Monco JC, Coleman J L, Benach JL: Soluble urokinase receptor (uPAR, CD87) is present in serum and cerebrospinal fluid in patients with neurologic diseases. *J Neuroimmunol* 2002; 129: 216-223.
- Ostrowski SR, Katzenstein TL, Piironen T et al.: Soluble urokinase receptor levels in plasma during 5 years of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 337-342.
- Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ et al.: Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. *J Infect Dis* 2005; 191: 1331-1341.
- Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R et al.: Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: A prospective cohort study. *J Intern Med* 2011; 270: 32-40.
- Ostrowski SR, Piironen T, Hoyer-Hansen G et al.: High plasma levels of intact and cleaved soluble urokinase receptor reflect immune activation and are independent predictors of mortality in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 23-31.
- De Witte H, Sweep F, Brunner N et al.: Complexes between urokinase-type plasminogen activator and its receptor in blood as determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Int J Cancer*. 1998; 77: 236-242.
- Mizukami IF, Faulkner NE, Gyetko R et al.: Enzyme-linked immunosorbent assay detection of a soluble form of urokinase plasminogen activator receptor *in vivo*. *Blood* 1995; 86: 203-211.
- Gustafsson A, Ajeti V, Ljunggren L: Detection of suPAR in the Saliva of Healthy Young Adults: Comparison with Plasma Levels. *Biomark Insights* 2011; 6: 119-125.
- Wiersinga WJ, Kager LM, Hovius JW et al.: Urokinase Receptor Is Necessary for Bacterial Defense against Pneumonia-Derived Septic Melioidosis by Facilitating Phagocytosis. *J Immunol* 2010; 184: 3079-3086.
- Gyetko MR, Todd RF 3rd, Wilkinson CC, Sitrin RG: The urokinase receptor is required for human monocyte chemotaxis *in vitro*. *J Clin Invest* 1994; 93: 1380-1387.
- Gyetko MR, Sud S, Kendall T et al.: Urokinase Receptor-Deficient Mice Have Impaired Neutrophil Recruitment in Response to Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *J Immunol* 2000; 165: 1513-1519.
- Wrotek A, Pawlik K, Jackowska T: Soluble urokinase plasminogen activator receptor: an indicator of pneumonia severity in children. *Adv Exp Med Biol* 2014; w druku.
- Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F et al.: Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis. *J Infect* 2011; 63: 344-350.
- Heine D, Cochran C, Moore M et al.: The prevalence of bacteremia in pediatric patients with community-acquired pneumonia: guidelines to reduce the frequency of obtaining blood cultures. *Hosp Pediatr* 2013; 3: 92-96.
- Jackowska T, Wrotek A: Etiologia pozaszpitalnych zapaleń płuc u dzieci hospitalizowanych w latach 2009-2012. *Developmental Period Medicine* 2014, 2: 215-220.
- Skoczyńska A, Sadowy E, Bojarska K et al.: Participants of laboratory-based surveillance of community acquired invasive bacterial infections (BINet). The current status of invasive pneumococcal disease in Poland. *Vaccine* 2011; 29: 2199-2205.
- Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J et al.: Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 375-383.
- Koch A, Voigt S, Kruschinski C et al.: Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15: R63.
- Wittenhagen P, Andersen JB, Hansen A et al.: Plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor in children with urinary tract infection. *Biomark Insights* 2011; 6: 79-82.