

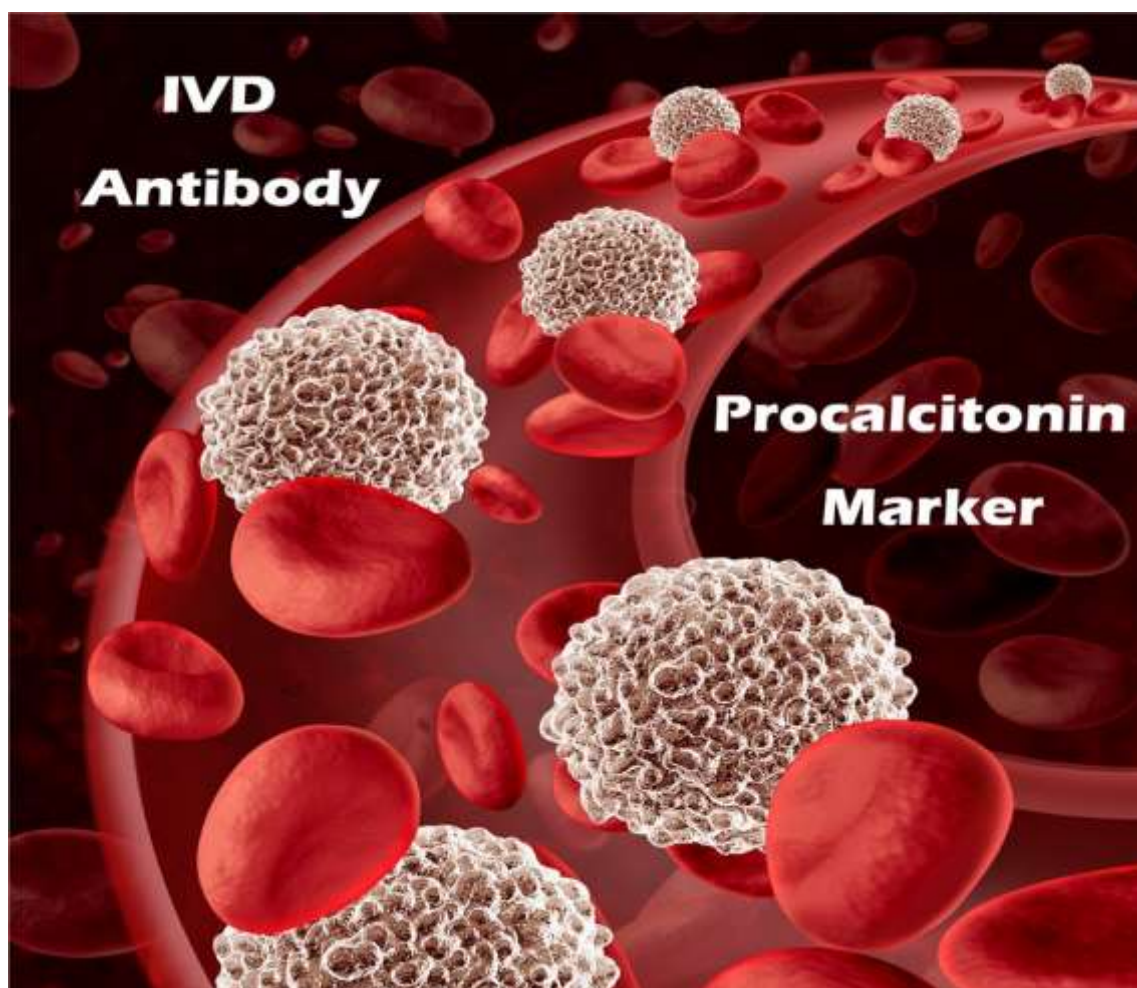
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

О.П. ЛОГИНОВА, Н.И. ШЕВЧЕНКО

**ПРОКАЛЬЦИТОНИН:
ПРИМЕНЕНИЕ В ПРАКТИКЕ**

Практическое пособие для врачей



Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018

Составители:

О.П. Логинова, врач лабораторной диагностики лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Н.И. Шевченко, врач бактериолог(заведующий) лаборатории клеточных технологий государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», кандидат биологических наук, доцент.

Рецензенты:

И.В. Буйневич, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПКиП учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н., доцент.

А.А. Кудря, главный внештатный специалист главного управления здравоохранения Гомельского облисполкома по клинической лабораторной диагностике, врач лабораторной диагностики (заведующий) клинико-диагностической лаборатории учреждения «Гомельская областная клиническая больница».

Ю.И. Ярец, врач лабораторной диагностики (заведующий) клинико-диагностической лаборатории государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», кандидат медицинских наук, доцент.

Логинова О.П.

Прокальцитонин: применение в практике / О.П. Логинова, Н.И. Шевченко – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 49 с.

В практическом пособии приводится обзор по практическому применению прокальцитонина и интерпретации полученных результатов, возможной пользы и ограничений, связанных с использованием определения прокальцитонина в диагностике сепсиса, дифференциальной диагностике бактериальных инфекций от вирусных и от других заболеваний, оценке степени тяжести и прогноза заболевания, а также для обоснования клинических решений по проведению антибактериальной терапии.

Пособие предназначено для врачей всех клинических специальностей, врачей лабораторной диагностики.

Рекомендовано Ученым советом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в качестве практического пособия для врачей от 5.12.2018г., протокол № 12.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

APACHE II	acute physiology and chronic health evaluation, шкала оценки состояния пациента
IL, ИЛ	интерлейкин
SOFA	шкала оценки недостаточности функции органов
TNF-а, ФНО-а	фактор некроза опухолевого роста
ГОб	грамотрицательная бактериемия
ГПБ	грамположительная бактериемия
КТ-мРНК НДП	матричная РНК кальцитонина нижние дыхательные пути
ОРДСВ	острый респираторный дистресс-синдром взрослых
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКТ, РСТ	прокальцитонин
ПОН	полиорганная недостаточность
Про-КТ	прогормон кальцитонина
СВР	системная воспалительная реакция
СРБ	С-реактивный белок
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЭПС	эндоплазматическая сеть

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
РАЗДЕЛ 1	
История вопроса	8
Структура и биосинтез прокальцитонина	9
Функции прокальцитонина в норме и при патологии	13
Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ	16
Уровни прокальцитонина: нормальные и патологические	17
Показания к назначению измерений уровней прокальцитонина	19
Методы измерения прокальцитонина	20
РАЗДЕЛ 2	
Клиническая значимость уровней прокальцитонина при локальных инфекциях	26
Клиническая значимость уровней прокальцитонина при сепсисе	26
Клиническая значимость уровней прокальцитонина после оперативных вмешательств и травм	29
Клиническая значимость прокальцитонина при трансплантации органов	31
Клиническая значимость прокальцитонина при вирусных и грибковых инфекциях	32
Клиническая значимость прокальцитонина при остром панкреатите	33
Клиническая значимость прокальцитонина в неонатологии	35
Клиническая значимость прокальцитонина при перитонитах	36
Клиническая значимость прокальцитонина для установления этиологии бактериемии	37
Клиническая значимость прокальцитонина у иммунокомпromетированных пациентов	38
Клиническая значимость прокальцитонина при ожогах	38
РАЗДЕЛ 3	
Мониторинг эффективности проводимой антибактериальной терапии с использованием прокальцитонина	39
Приложение	45
Список использованной литературы	48

*«Когда Вы можете что-то измерить,
Вы начинаете об этом что-то знать»*

Альберт Эйнштейн

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на огромные достижения фундаментальных наук, клинической медицины и практического здравоохранения, сепсис остается медицинской, демографической и экономической проблемой человечества. Только в странах Западной Европы ежегодное число больных сепсисом превышает 500000 человек. Частота сепсиса среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии колеблется от 2 до 18%, септического шока – от 3 до 4%. Средняя длительность нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии составляет $7,5 \pm 1,5$ суток, а в стационаре - 35 ± 9 суток. Даже в тех случаях, когда известен возбудитель и используется адекватная инфузионная терапия, сепсис характеризуется высоким показателем смертности. Смертность от сепсиса составляет 28,6% и увеличивается с возрастом: у детей смертность от сепсиса около 10%, у больных старше 85 лет-38,4%. Количество новых случаев заболевания растет каждый год примерно на 1,5%.

По итогу 3-й международного консенсуса определений для сепсиса и септического шока определено, что при сепсисе происходит не просто повышенная продукция про- и противовоспалительных медиаторов, а возникает дисрегуляция этого процесса - своеобразное «злокачественное внутрисосудистое воспаление», которое приводит к повреждению эндотелия, развитию септического шока и синдрома полиорганной недостаточности. Непременным условием сохранения жизни больных с сепсисом является своевременная его диагностика, полноценная санация первичного очага, адекватная трансфузионно - инфузионная и антибактериальная терапия. Одним из путей решения проблемы является поиск биохимических марке-

ров, которые позволяют максимально рано диагностировать, определять тяжесть, оценивать течение и прогнозировать исход при инфекционных осложнениях. В связи с этим требуется использовать определение специфических биохимических маркеров для быстрой и своевременной диагностики сепсиса. Биомаркер – лабораторный показатель, который может быть объективно измерен и оценен как индикатор биологических процессов: в норме, при патологических процессах, при мониторинге проводимой терапии. Биомаркер должен отвечать требованиям концепции SMART, то есть быть:

S – specific and sensitive – чувствительным и специфичным;

M – measurable – измеряемым;

A – available and affordable – доступным;

R – responsive and reproducible – воспроизводимым;

T – timely – своевременным.

Ответ организма зависит от многих факторов, включая вирулентность патогенных микроорганизмов, уровня бактериальной нагрузки, расположения очага инфекции, сопутствующих заболеваний и генетической предрасположенности. Разная кинетика маркеров в плазме (время выхода, время полужизни) нередко затрудняет их практическое использование в лабораторной диагностике. С одной стороны, быстрый ответ предпочтителен для ранней диагностики инфекции и оценки вероятности развития осложнений, с другой – чаще всего быстрый ответ ассоциируется с нестабильностью содержания их в плазме, как, например, изменение концентрации цитокинов. Один из самых «медленных» реактантов, и наиболее часто используемый в клинической практике – С-реактивный белок. Его повышение часто отмечается постфактум, что может приводить к отсрочке принятия решения о назначении адекватного лечения, и не подходит для мониторинга антимикробной терапии.

СВР-критерии (лейкоциты периферической крови, температура тела, частота сердечных сокращений и дыхания) в определенной степени отра-

жают развитие воспаления, привлекают внимание к ответной реакции макроорганизма, но не указывают на его природу, жизнеугрожаемость ситуации.

Традиционное микробиологическое исследование (посев) крови на стерильность является весьма специфическим и доступным в рутинной практике методом, однако его чувствительность не превышает 25–42%, а отрицательный результат посева крови не гарантирует отсутствие бактериемии. При этом время до получения результата минимум 24 - 48 часов. Отсутствует возможность оценки вклада некультивируемых микроорганизмов в инфекционно-воспалительном процессе, что ограничивает диагностические возможности метода.

Оптимальным в клинической практике для диагностики септических состояний и оценки эффективности антимикробной терапии был признан прокальцитонин. Прокальцитонин зарекомендовал себя как один из наиболее объективных маркеров бактериальной инфекции с чувствительностью и специфичностью, достигающей в отдельных группах до 100%. ПКТ – высокоспецифичный показатель и считается более достоверным критерием контроля течения тяжелой инфекции и сепсиса по сравнению с другими классическими критериями воспаления, такими, как содержание СРБ, количество лейкоцитов, СОЭ и температура тела.

С внедрением определения прокальцитонина в клиническую практику в странах Западной Европы с 2000 г совершен настоящий прорыв в проблеме диагностики и мониторинга бактериальных инфекций и сепсиса. В 2005 г. тест на ПКТ одобрен управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) и рекомендован к широкому клиническому применению.

РАЗДЕЛ 1

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Прокальцитонин был впервые описан в 1984 году как белок, состоящий из 116 аминокислот и имеющий молекулярную массу 14.5 кДа. Первоначально ПКТ привлек внимание исследователей в качестве возможного маркера злокачественных новообразований. Vohuon с соавторами в институте G. Roussy изучали кальцитонин как маркер медуллярного рака щитовидной железы и параллельно начали изучать информативность предшественников кальцитонина, для чего были получены моноклональные антитела к ПКТ и разработан радиоиммунометрический тест для определения его концентрации. С помощью стандартизованного радиоиммунометрического метода были обследованы не только пациенты, страдающие раком щитовидной железы, но и другими злокачественными и незлокачественными заболеваниями. Наиболее высокий уровень прокальцитонина отмечался у больных мелкоклеточной карциномой легких, на основании чего выдвинуто предположение о том, что источником продукции прокальцитонина могут являться нейроэндокринные клетки легких. Результаты этой работы заинтересовались врачи Французской армии. Во время войны в Персидском заливе прокальцитонин использовался в качестве потенциального маркера тяжелого повреждения легких, вызванного вдыханием токсичных газов.

С начала 1990-х к прокальцитонину приковано внимание исследователей, которые пытаются выяснить – является ли он специфическим маркером инфекции. Впервые данные о повышении концентрации ПКТ в крови при воспалении были получены группой французских военных врачей (Dr. Carsin и др.), которые изучали маркеры острого повреждения легкого, у больных с обширными ожогами. В качестве потенциально полезного маркера в исследовании также изучался ПКТ и было выявлено, что концентрации его были во многих случаях значимо повышены и часто были

во много раз выше, чем концентрации при новообразованиях. Ретроспективный анализ выявил, что у пациентов с наиболее высокими уровнями ПКТ в крови, развились инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок. Такие результаты впервые позволили установить взаимосвязь между уровнем ПКТ в крови и наличием системного воспаления. Следующим было исследование уровней ПКТ в крови у детей с менингитом. Было обнаружено, что уровень прокальцитонин заметно повышен у детей с бактериальным, а не вирусным менингитом, после чего данные были опубликованы. В дальнейшем большое количество исследователей в разных странах изучали роль прокальцитонина в качестве маркера тяжелой инфекции, а также как медиатора системного воспаления.

СТРУКТУРА И БИОСИНТЕЗ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

Прокальцитонин является прогормоном кальцитонина, состоящим из 116 аминокислот с молекулярной массой 14.5 кДа. У здорового человека ПКТ и кальцитонин обнаруживаются преимущественно в С-клетках щитовидной железы, где в физиологических условиях и происходит их биосинтез под влиянием кальций-зависимых факторов. В норме синтез ПКТ начинается после транскрипции и активации специального гена в С-клетках щитовидной железы. Человеческий геном содержит 4 гена для кальцитонина (CALC-I, CALC-II, CALC-III, CALC-IV) с различными генными продуктами: три расположены на коротком плече 11 хромосомы и один на коротком плече 12 хромосомы. Эти гены собирательно называются «семейством генов прокальцитонина». Кальцитонин кодируется геном CALC-I. Транскрипция с шести экзонов CALC-I гена на РНК и альтернативный сплайсинг РНК - зависят от тканевой локализации. В С-клетках щитовидной железы транскрипция CALC-I гена приводит к образованию двух м-РНК, что происходит в результате процесса, названного альтернативным сплайсингом. Первичная транскрипция РНК происходит на разные м-РНК в результате включения или выключения из первичной транскрип-

ции определенных экзонов. В результате транскрибируются два белка из 141 аминокислот каждый, оба являются препрокальцитонином с молекулярным весом приблизительно 16 кДа, и отличаются только последовательностями карбокси-терминального пептида, который получил название катакальцин или ССР-I (рисунок 1, 2).

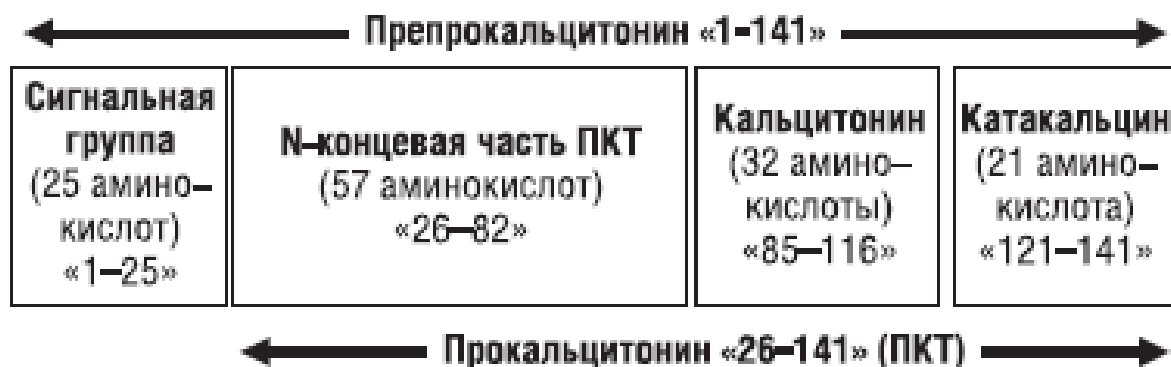


Рисунок 1 – Структура препрокальцитонина

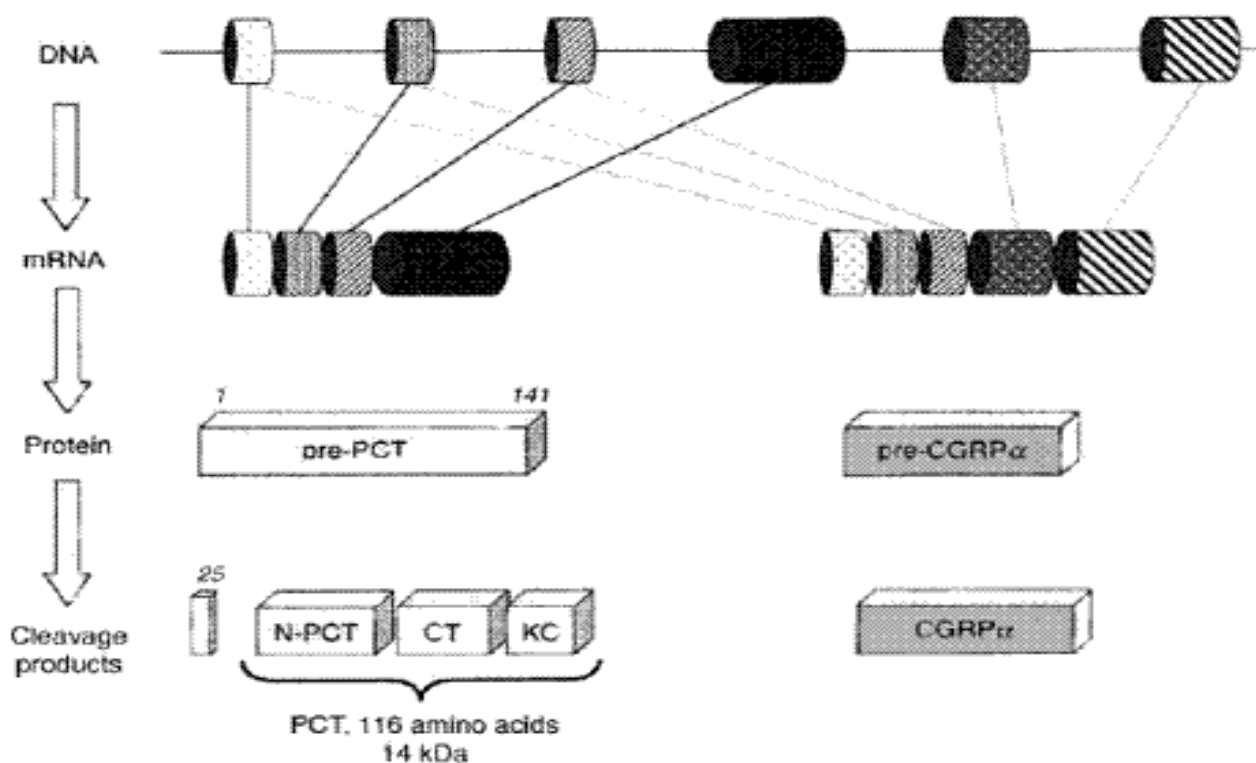


Рисунок 2 - Структура и альтернативный сплайсинг гена CALA-I (pre-PCT – пре прокальцитонин, N-PCT – N терминал прокальцитонина, PCT – прокальцитонин, KC – катакальцин, pre-CGRP – пре-катакальцин генный родственный пептид, CGRP – катакальцин генный родственный пептид)

Сигнальная группа аминокислот отвечает за распознавание пептида в эндоплазматической сети. После распознавания в ЭПС эндопеп-

тидазой отщепляется сигнальный пептид, а оставшаяся часть белковой молекулы представляет собой прокальцитонин (рисунок 3).

При участии специальных внутриклеточных протеаз ПКТ расщепляется на кальцитонин, катакальцин и N-концевой участок прокальцитонина. Этот механизм функционирует в норме и приводит к секреции кальцитонина. Однако при наличии сигнального пептида, ПКТ может секретироваться изолировано после гликозилирования.

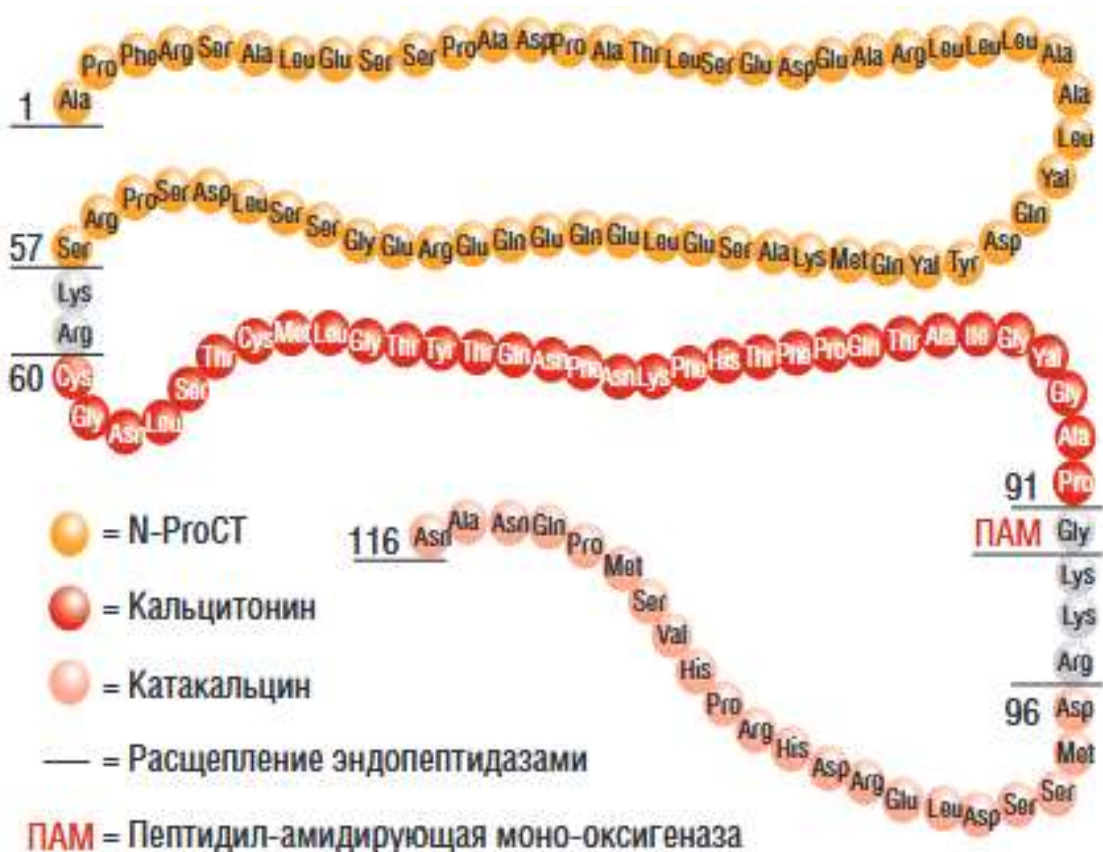


Рисунок 3 - Схематичное изображение аминокислотной последовательности прокальцитонина

ПКТ впервые был обнаружен в высоких концентрациях у лиц с метастатическим раком щитовидной железы, в связи с чем была попытка использовать данный полипептид как маркер неопластического процесса в этой железе. По традиционным представлениям в эндокринологии, предшественники кальцитонина вырабатываются главным образом в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы. В отсутствие инфекции, экстрагеноидная транскрипция CALC-I гена подавлена и ограничивается се-

лективной экспрессией в нейроэндокринных клетках, обнаруживаемых главным образом в щитовидной железе и легком. В этих нейроэндокринных клетках синтезируется зрелый гормон и запасается в секреторных гранулах.

При тяжелой системной инфекции, прокальцитонин продуцируется тканями вне щитовидной железы. Это подтверждается тем, что у пациентов, которые предварительно подверглись тотальной тиреоидэктомии все равно, продуцируются высокие уровни прокальцитонина в течение тяжелой инфекции. Кроме тканей щитовидной железы ПКТ продуцируется атипичными клетками мелкоклеточной карциномы легкого. Кальцитонин и родственные пептиды обнаруживаются у человека в нейроэндокринных клетках легкого. Показано, что легочные нейроэндокринные клетки способны осуществлять секрецию прокальцитонина как пара- так и эндокринным путем. Установлено, что источником экстраэпителиального синтеза ПКТ могут быть нейтрофилы, моноциты, лимфоциты. Выявлено, что м-РНК прокальцитонина экспрессируется у человека в мононуклеарах периферической крови, а липополисахарид оказывает на эту экспрессию заметный стимулирующий эффект. Моноциты, выделенные из крови больных с септическим шоком, показывали более высокий базальный уровень и увеличение содержания ПКТ в ответ на стимуляцию липополисахаридом. Примерно треть не стимулированных лимфоцитов содержат иммунологически демонстрируемые количества ПКТ, однако в данном случае было отмечено лишь незначительное индуцирование синтеза бактериальным липополисахаридом. Также он может вырабатываться в нейроэндокринных клетках печени, кишечника и других тканях.

Выработка ПКТ индуцируется в ответ на воздействие микробных токсинов и определенных бактериальных цитокинов. Липополисахарид и провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО- α) стимулируют экспрессию мРНК прокальцитонина и вызывают увеличение внутриклеточного содержания компонентов прокальцитонина, а противовоспали-

тельный цитокин IL-10 такими свойствами не обладает. ПКТ высвобождается в кровоток, где можно провести его количественное определение (рисунок 4). Увеличение концентрации прокальцитонина наступает через короткое время после пикового повышения уровня цитокинов.

Однако синтез ПКТ индуцируется не только жизнеспособным инфекционным агентом, но и его не живыми компонентами. Внутривенное введение эндотоксина здоровым добровольцам вызывает быстрый синтез ПКТ. При этом уровень ПКТ возрастает уже через 3 ч, после введения препарата, а резкий подъем уровня происходит через 12–18 часов. И наоборот, выработка ПКТ подавляется определенными цитокинами, высвобождаемыми в ответ на вирусную инфекцию, в частности, интерфероном- γ (ИФН- γ).



Рисунок 4 - Схема процесса регуляции экспрессии гена CALC-I, которая приводит к выработке ПКТ в клетках в условиях сепсиса, BRACHMS, 2004

ФУНКЦИИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

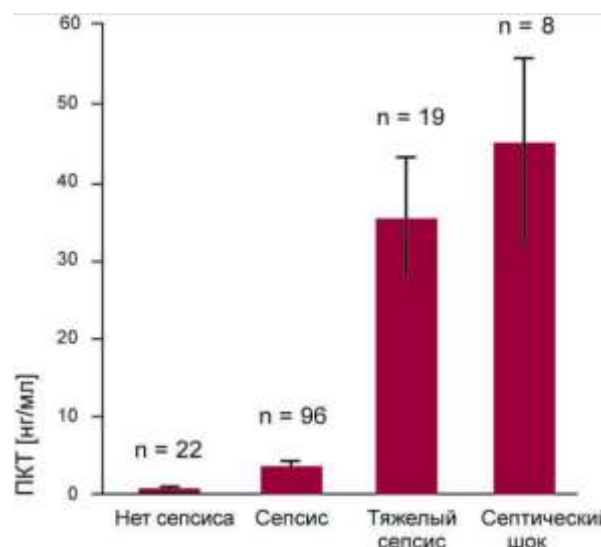
В нормальной физиологии неизвестно никакой другой роли прокальцитонина, кроме как служить предшественствующей молекулой для тиреоидной продукции кальцитонина. В результате специфического внутриклеточного протеолиза с участием прогормон-конвертазы, карбокси-пептидазы и аминоксипептидазы прокальцитонин расщепляется на кальцитонин, катакальцин

и N- концевую группу прокальцитонина. Весь прокальцитонин метаболизируется указанным образом и не поступает в кровоток. Поэтому уровень прокальцитонина у здорового человека очень низок- менее 0,05 нг/мл.

Прокальцитонин является стабильным белком в образцах плазмы и сыворотки крови. При хранении образца при комнатной температуре через 24 часа обнаруживают более 80% первоначальной концентрации прокальцитонина, а при хранении образца при 4°C – более 90%. Период полувыведения прокальцитонина – 24 часа, не зависит от функции почек. Эта быстрая и специфическая индукция прокальцитонина после соответствующего стимула и высокая и достоверная продукция прокальцитонина у пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией или сепсисом, подтверждает патофизиологическую роль прокальцитонина в остром иммунном ответе. Применение ряда лекарственных препаратов (антибиотиков, гепарина, диуретиков, вазоактивных средств) в терапевтических дозах не оказывает существенного влияния на концентрацию прокальцитонина. Концентрация прокальцитонина в артериальной крови приблизительно на 4% выше, чем в венозной.

Прокальцитонин является индикатором тяжести бактериальной инфекции. Показано стойкое повышение концентрации прокальцитонина, на фоне ПОН, при летальных случаях у детей с бактериальным сепсисом (рисунок 5). В тоже время, единичные измерения ПКТ неадекватны для прогноза, поэтому рекомендуют мониторинг уровня прокальцитонина для оценки эффективности проводимой терапии, например, у пациентов с септическим шоком.

Рисунок 5 - Корреляция между уровнями прокальцитонина и тяжестью сепсиса.



Прокальцитонин ингибирует синтез простагландинов и тромбоксанов в лимфоцитах *in vitro* и подавляет липополисахарид - зависимую стимуляцию продукции ФНО- α в цельной крови. ПКТ является важным посредником, иммунонейтрализация которого представляет существенные терапевтические возможности. Повышение уровней ПКТ после внутривенного введения бактериального эндотоксина происходит после повышения уровней TNF- α и IL-6. TNF- α и IL-6 достигают своих пиковых концентраций приблизительно к 90 и 180 минутам, но они не определяются в крови уже через сутки. Кроме того, уровни этих цитокинов в силу короткого времени жизни подвержены большим колебаниям в течение дня, чего лишен ПКТ. В связи с этим ПКТ предоставляет врачу около суток для возможности контроля интенсивности системного воспаления, эффективности терапии и прогноза исхода сепсиса (рисунок 6). Продукция ПКТ при системном воспалении стимулируется этими цитокинами. По сравнению с цитокинами для ПКТ, однако, обычно не наблюдаются механизмов, снижающих его уровни. Это может быть одной из причин, почему ПКТ хорошо коррелирует с клиническим состоянием пациента, и поэтому подходит для контроля течения болезни.

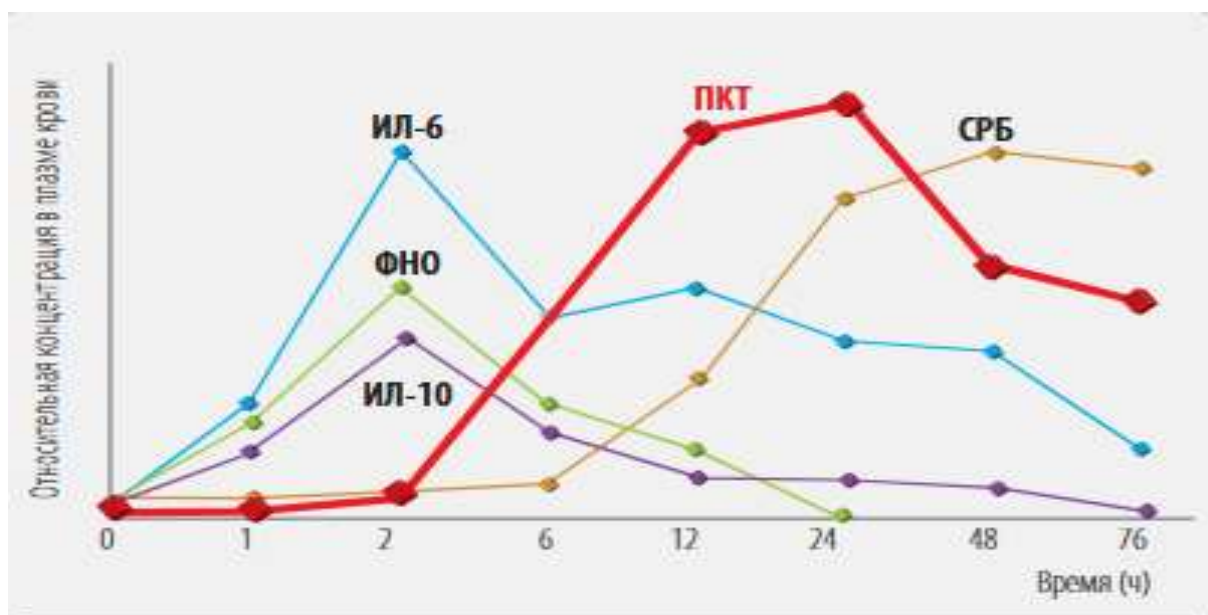


Рисунок 6 - Профили кинетики различных биомаркеров бактериальной инфекции, BRACHMS, 2004

КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ПОВЫШЕНА КОНЦЕНТРАЦИЯ ПКТ

А. Связанные с инфекциями

- сепсис с документированной бактериемией или без нее
- состояния, связанные с сепсисом, такие, как панкреатиты
- явные системные инфекции, которые могут иметь место при пневмонии или пиелонефрите
- явные системные грибковые инфекции, тяжелая малярия

Б. Несвязанные с инфекциями.

- ожоги
- обширные травмы
- солнечный удар (тепловой удар)
- первый день/первые дни после большого хирургического вмешательства
- прием медикаментов, вызывающих высвобождение провоспалительных цитокинов
- у новорожденных (1-2 день жизни)
- у пациентов с длительным или тяжелым кардиогенным шоком
- у пациентов с тяжелыми и продолжительными нарушениями микроциркуляции.

В. Связанные с респираторными заболеваниями.

- аспирационные или ингаляционные пневмониты
- респираторный дистресс-синдром взрослых
- легочная нейроэндокринная гиперплазия, имеющая место при хронической обструктивной болезни легких или хронические бронхиты, связанные с курением.

Г. Связанные со злокачественными опухолями

- медуллярный тироидный рак
- мелкоклеточный рак легких
- немелкоклеточный рак легких

- карциноидная опухоль
- другие нейроэндокринные опухоли (феохромоцитома, опухоль клеток островков панкреатической железы).

Поэтому уровень ПКТ всегда нужно интерпретировать с учетом клинического состояния пациента!

УРОВНИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА: НОРМАЛЬНЫЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ

В норме концентрация ПКТ в плазме составляет менее 0,05- 0,1 нг/мл; Уровни ПКТ при ССВО без инфекции, как правило, менее 1 нг/мл (таблица 1). При локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений уровень ПКТ возрастает незначительно (0,3–0,5 нг/мл).

При тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения уровни ПКТ или не увеличиваются вообще, или показывают лишь умеренное увеличение.

Уровень ПКТ от 0,5 до 2 нг/мл находятся в «серой зоне», в которой диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя. В этих случаях рекомендуется повторить измерения через 6–24 часов.

В норме концентрация ПКТ в плазме составляет менее 0,05- 0,1 нг/мл; Уровни ПКТ при ССВО без инфекции, как правило, менее 1 нг/мл.

Уровень ПКТ выше 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует об инфекционном процессе с системным воспалением. Высокие уровни ПКТ при бактериемии всегда предсказывают тяжелое течение и указывают на плохой прогноз.

Таблица 1 – Контрольные диапазоны концентраций прокальцитонина (по Meisner, 2000)

РСТ<0,05 нг/мл	Нормальный уровень прокальцитонина. Отсутствие системной воспалительной реакции.
РСТ<0,05 нг/мл	Незначительная воспалительная реакция. Локальное воспаление возможно, т.к. местная реакция (без системных признаков) может протекать с низким уровнем прокальцитонина. Если определение прокальцитонина проведено слишком рано после начала бактериального процесса (обычно менее 6 часов). В этом случае следует повторить измерение ПКТ через 6-24 часа.
РСТ0,5-<2 нг/мл	Системная воспалительная реакция достоверная, умеренной степени при наличии клинических проявлений. Рекомендованы дальнейшие определения уровня прокальцитонина через 24 часа.
РСТ ≥2нг/мл - <10 нг/мл	Тяжелая системная воспалительная реакция, вероятнее всего вследствие инфекции, если не известны никакие другие причины. Высокий риск развития органной недостаточности. Провести оценку проводимой терапии сепсиса. Рекомендовано ежедневное измерение уровня прокальцитонина.
РСТ >10 нг/мл	Выраженная системная воспалительная реакция, вследствие бактериального сепсиса или септического шока. Данный уровень прокальцитонина часто связан с органной недостаточностью. Большой риск летального исхода. Рекомендовано ежедневное измерение уровня прокальцитонина.

Уровни ПКТ выше 10 нг/мл наблюдается почти исключительно у пациентов с сепсисом или септическим шоком (рисунок 7).

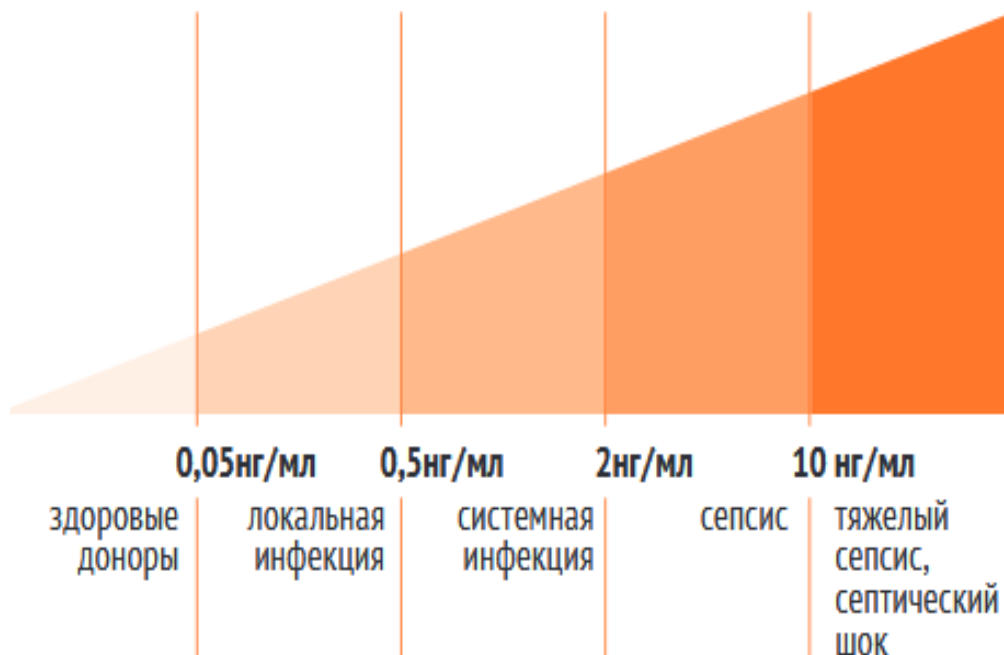


Рисунок 7 – Динамика уровня прокальцитонина в зависимости от тяжести инфекции, по материалам Meisner M., 2000;

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ИЗМЕРЕНИЙ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

А. Для ранней диагностики инфекционных осложнений:

- у хирургических пациентов;
- у пациентов в отделениях неотложной и интенсивной терапии;
- у реципиентов после трансплантации;
- у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких;
- у пациентов с иммуносупрессией;
- у пациентов с нейтропенией.
- у пациентов с заболеваниями неясного генеза.

Б. Для диагностики:

- тяжелых бактериальных инфекций;
- сепсиса;
- септического шока.

В. Для дифференциальной диагностики:

- инфекционной и неинфекционной этиологии лихорадки неясного генеза;

- заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии (например, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, острый панкреатит);
- бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний (например, острого менингита, сепсиса новорожденных);
- острых бактериальных инфекций и хронических воспалительных процессов (например, аутоиммунных заболеваний);
- реакций против трансплантата и инфекционных осложнений бактериальной и грибковой природы.

Г. Для мониторинга:

- состояния пациентов с сепсисом, шоком;
- эффективности проводимого лечения;
- прогнозирования динамики состояния больного.

Прокальцитонин помогает дифференцировать вирусную и бактериальную инфекцию и обеспечивает правильную интерпретацию результатов микробиологического анализа. ПКТ также дает дополнительную информацию об ответе организма на инфекцию, помогает оценить эффективность проводимого лечения и прогноз для данного пациента.

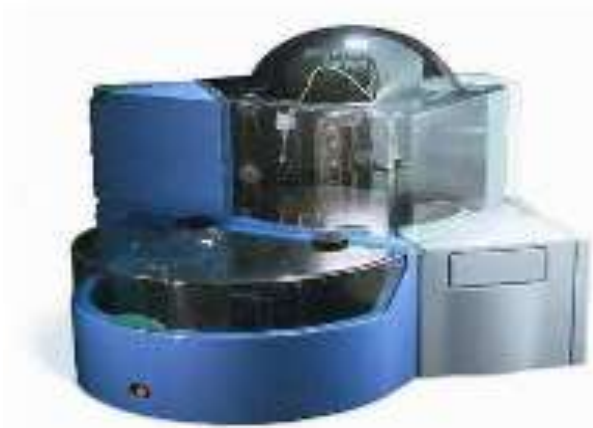
МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

Воуион с соавт., которые впервые выявили способность прокальцитонинаповышаться в организме при микробной инфекции разработали достаточно чувствительный и специфичный тест для определения уровня кальцитонина в сыворотке, используя моноклональные антитела. На сегодняшний день коммерчески доступными является только тесты фирмы Brahms Diagnostica, Berlin, Germany к которым относятся полуколичественный тест Brahms PCT-Q, иммунолюминетрические тесты Brahms Lumitest-PCT, Brahms VIDAS PCT, Brahms LIAISON-PCT и Brahms KRYPTOR-PCT.

Brachms PCT-Q - это иммунохроматографический тест для полуколичественного определения PCT, который используется для диагностики и контроля проводимой терапии острых бактериальных инфекций и сепсиса. Brachms PCT-Q - это тестовая система с периодом инкубации 30 минут, которая не нуждается в калибровке и в дополнительной аппаратуре. Тест основан на использовании моноклональных мышиных антикатакльциновых антител, конъюгированных с коллоидным золотом (метка) и поликлональных антикальцитониновых антител (плотная фаза). Диапазон измерений: <0,5 нг/мл - >10 нг/мл. Длительность теста – 30 мин. Предназначение: быстрое получение информации или оценка вероятности системной инфекции.

LUMItest PCT - иммунолюминиметрический тест, который может быть использован для количественного определения концентрации PCT в человеческой сыворотке и плазме. Два антиген-специфичных моноклональных антитела, которые связывают ПКТ (антиген) на двух различных участках (катакальциновый и кальцитониновый сегменты) используются в этом тесте в избыточных количествах. Один из этих антител - люминисцентно маркирован (метка), а другой фиксирован к внутренней поверхности пробирки. В течение инкубации, оба антитела реагируют с молекулами ПКТ в исследуемой пробе, и формируют “сэндвич- комплекс”. В результате люминисцентно-маркированные антитела, связываются со внутренней поверхностью пробирки. Как только реакция заканчивается, избыток маркированных антител полностью удаляется из пробирки. После этого, остаточное количество метки на тестовой поверхности пробирки определяется количественно при помощи измерения сигнала люминесценции, используя для этого люминометр и LUMItest Basiskit реактивы. Интенсивность сигнала люминесценции (RLU) прямо пропорциональна концентрации ПКТ в образце. Диапазон измерений: 0,3 –500 нг/мл. Длительность теста – 2 часа. Предназначение: диагностика сепсиса и мониторинг состояния пациента.

VIDAS BRAHMS PCT – принцип метода основан на комбинации иммуноферментного сэндвич-анализа в две стадии с флуоресцентным определением продуктов реакции на последнем этапе.



Исследование проводится в специальном стрипе, в лунках которого находятся готовые к употреблению реагенты, носителем твердой фазы является наконечник. Образец сыворотки переносится в лунку, содержащую антитела к прокальцитонину, меченые щелочной фосфатазой. В наконечнике антиген связывается с иммуноглобулинами, нанесенными на его внутреннюю стенку, и с мечеными антителами. На этапе детекции фермент реакционной смеси катализирует гидролиз субстрата до флуоресцирующего продукта, флуоресценция которого измеряется при длине волны 450 нм.

Интенсивность флуоресценции пропорциональна концентрации прокальцитонина в сыворотке крови. Диапазон измерений $<0,05$ нг/мл \rightarrow 200 нг/мл. Длительность теста 20 минут. Предназначение: диагностика сепсиса и мониторинг состояния пациента.

LIAISON BRAHMS PCT - иммунолюминесцентный двух

участковый тест (принцип сэндвича). Два различных высоко специфичных моноклональных антитела используются для покрытия твердой фазы (магнитные частицы) и для метки. В течение первой инкубации, ПКТ присутствующий в исследуемой пробе и калибраторы связываются с маркированными антителами. В течение второй стадии инкубации, антитела твердой фазы реагируют с уже связанным ПКТ. Избыток метки удаляется циклом вымывания. После этого добавляются реактивы стартера добавлены. Концентрация прокальцитонина в образце и калибраторах измеряется путем индуцированной реакции хемилюминисценции. Слабый сигнал измеряется и интенсивность его прямо пропорциональна концентрации прокальцитонина в образце. Диапазон измерений: 0,3–500 нг/мл. Предназначение: диагностика сепсиса и мониторинг состояния пациента.

KRYPTOR использует технологию TRACE, основанную на нерадиоактивной передаче энергии. Эта передача имеет место между двумя флуоресцентными метками: еуропиум криптат (донор) и XL665 (акцептор). Сигнал, измеренный во время формирования комплекса антиген-антитело подвергается усилению. Тест KRYPTOR гомогенен, без процедур разделения или отмывания. Таким образом возможно получить данные без прерывания иммунологической реакции. Высокая концентрация прокальцитонина в исследуемых образцах обнаруживается в течение первых нескольких секунд инкубации. Такие пробы могут разводиться соответствующим раствором, после этого автоматически реанализироваться. Диапазон измерений: от 0,06 до 50 нг/мл. Предназначение: диагностика сепсиса и мониторинг состояния пациента.

Для исследования прокальцитонина используют плазму или сыворотку крови. Взятие проб крови для исследования на ПКТ, производится по стандартным правилам, принятым при биохимическом анализе крови. Объем пробы около 1 мл сыворотки или плазмы. Стандартные антикоагулянты (гепарин, ЭДТА) не искажают получаемый результат.

ПКТ является весьма стабильным *in vitro* (Таб.2). Так, в клинических образцах, находящихся при комнатной температуре, в течение суток распадается не более 12 % прокальцитонина, а при -20°C возможно хранение образцов в течение длительного времени (месяцы).

Таблица 2 – Стабильность образцов крови(сыворотки/плазмы) при определении прокальцитонина

Стабильность эндогенного прокальцитонина в сыворотке и плазме	
Условия хранения	Падение активности
комнатная температура	2% в течение 2 часов после взятия крови
	10% через 24 часа хранения
минус 20°C	стабилен в течение 6 месяцев
3 цикла замораживания/ оттаивания	меньше 2%

Таким образом, взятие образцов крови для теста на ПКТ возможно параллельно с другими клиническими пробами, без необходимости немедленного замораживания в случае отсроченного анализа. Это свойство ПКТ также определяет легкость транспортировки образцов к месту анализа.

Измеряя уровни прокальцитонина возможно проводить раннюю диагностику инфекционных осложнений, дифференцировать заболевания инфекционной и неинфекционной этиологии и прогнозировать исход бактериальной инфекции, оценить эффективность терапии (Таб. 3).

Таблица 3- Направления использования прокальцитонина.

Направления использования ПКТ	Показания
Ранняя диагностика инфекционных осложнений	Хирургические вмешательства, заболевания, требующие реанимации и неотложной терапии, реципиенты после трансплантации, искусственная вентиляция легких, иммуносупрессия, нейтропения, заболевания неясного генеза
Диагностика	Тяжелые бактериальные инфекции, сепсис, септический шок
Дифференциальная диагностика	Лихорадка неясного генеза, инфекционной и неинфекционной этиологии (например, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, острый панкреатит), бактериальные и вирусные инфекции (например, острый менингит, сепсис новорожденных), острые бактериальные инфекции и хронические воспалительные процессы (например, аутоиммунные заболевания), реакции против трансплантата и инфекционных осложнений бактериальной природы
Мониторинг	Сепсис, септический шок, эффективность проводимого лечения, оценка динамики состояния пациента
Прогноз	Определение вероятного исхода бактериальной инфекции

РАЗДЕЛ 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЕЙ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Если принять, что нормальные значения концентрации ПКТ в плазме находятся ниже уровня 0,05 нг/мл, то при локальных воспалениях уровень ПКТ незначительно повышается выше этих значений.

При очаговых инфекциях уровни ПКТ остаются ниже, чем при генерализованных инфекциях, и составляют в среднем 0,5–2 нг/мл. Однако если инфекция начинает распространяться на соседние ткани, уровни ПКТ могут повышаться. Повышается уровни ПКТ также при наличии замкнутых воспалительных очагов.

Уровни ПКТ от 0,5 до 2,0 нг/мл – это «серая зона». Концентрация ПКТ в 1,6 нг/мл является пороговой для разделения лихорадок бактериальной и не бактериальной природы. Для пациентов с нейтропенией этот порог ниже: между 0,5- 1 нг/мл.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЕЙ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ СЕПСИСЕ

Уровень ПКТ при сепсисе, как правило, превышает 1-2 мкг/л и зачастую достигает 10-100 мкг/л, а в некоторых случаях и более высокого значения, что позволяет осуществлять диагностическое дифференцирование различных клинических состояний и тяжёлой бактериальной инфекции (сепсис). Существенное преимущество анализа ПКТ по сравнению с другими лабораторными исследованиями – возможность высокоспецифичного выявления бактериальной инфекции и сепсиса на ранней стадии развития. Повышение уровня ПКТ наблюдается уже через 3-6 часов после начала распространения инфекции.

ПКТ является высокоспецифичным маркером на попадание в системный кровоток структурных элементов бактерий, и в меньшей степени грибов и простейших. Необходимо отметить, что резкий скачок уровня ПКТ возможен при нахождении какого-то его количества в депонированной форме в пока неустановленной области, поскольку синтез полипептида в объемах, которые превышают нормальные в тысячи раз в столь сжатые сроки в каком-то отдельном органе представить себе сложно. ПКТ может быть использован в клинической практике.

В последние годы возросла роль ПКТ в качестве маркера тяжелой инфекции, а также как медиатора системного воспаления. Это касается в первую очередь пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии, где важно на ранней стадии распознать септический процесс и принять соответствующие меры для его купирования. При сепсисе бактериальной, грибковой или протозойной этиологии происходит повышение концентрации ПКТ до 10 нг/мл и более в зависимости от тяжести септического процесса спустя 3-4 часа после начала воспалительного процесса и сохранение её на высоких цифрах в течение 24-48 часов. При этом уровень ПКТ коррелирует с динамикой течения болезни, быстро реагируя на купирование процесса снижением концентрации или оставаясь неизменным, или даже повышаясь при прогрессировании заболевания.

Транзиторные бактериемии чаще не сопровождаются значительным повышением прокальцитона. Высокие уровни ПКТ при бактериемии всегда предсказывают тяжелое течение и прогноз.

С помощью мониторинга уровня ПКТ возможно с большой точностью оценивать те лечебные мероприятия, которые были предприняты ранее. Его уровень падает при удачно выполненной хирургической санации инфекционного очага, при адекватном назначении антибактериальных препаратов в течение 1-2 суток. Повышенный уровень ПКТ в течение продолжительного времени свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и чаще всего объясняется неэффективной терапией.

Таблица 4 - Сравнительная характеристика различных параметров системной воспалительной реакции

Показатель	Специфичность	Чувствительность	Преимущества	Недостатки
ПКТ	++++	+	Быстрая индукция Высокая стабильность Период полужизни 22–35ч. Широкий концентрационный диапазон Высокая специфичность	Низкая чувствительность при локальных инфекциях Возможность индукции неинфекционными факторами
СРБ	++	++	Относительно низкая стоимость	Низкая специфичность – задержка ответа более 24 ч Ограниченный концентрационный диапазон. Не отражает тяжесть состояния
Температура тела	+	++++	Простота измерения Высокая чувствительность	Низкая специфичность у критических больных
Лейкоциты	+	+++	Простота измерения Относительно высокая чувствительность	Низкая специфичность
Воспалительные цитокины (IL-6, IL-8)	+	++++	Высокая чувствительность Быстрая реакция	Короткий период полужизни Быстрое изменение концентрации – нестабильность в крови и in vitro

Рекомендации по клиническому применению прокальцитонина для диагностики сепсиса приведены в приложении (рисунок 10, 11), для мониторинга терапии сепсиса - рисунок 12.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЕЙ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ТРАВМ

Системный воспалительный синдром неинфекционной этиологии также ведет к повышению уровней прокальцитонина. Пациенты после тяжелой травмы или операции могут иметь повышенные уровни прокальцитонина без каких-либо признаков наличия тяжелых инфекций. Однако, средние значения при этих состояниях обычно меньше чем, в течение сепсиса и септического шока. Возможно повышение уровней прокальцитонина после травмы и геморрагического шока - это следствие транслокации бактерий или бактериальных продуктов, вызванных слабой перфузией кишечника. Пациенты, которым выполнялись небольшие асептические операции имели увеличенные уровни РСТ примерно в 1/3 случаев, но при этом выше 1 нг/мл они практически не повышались. Операции на сердце и легких могут вести к повышению концентрации РСТ выше 2 нг/мл примерно в 8%, в то время, как при операции связанных с формированием межкишечного анастомоза, такие уровни наблюдались примерно в 25%. Концентрации РСТ выше 10 нг/мл встречались очень редко при неосложненном послеоперационном периоде, в то время как при отклонениях от нормального течения послеоперационного периода повышенные концентрации РСТ наблюдались у 92% пациентов.

В подавляющем большинстве не осложненных случаев оперативных вмешательств, сывороточный ПКТ достигает пика через 24 ч после операции и возвращается к норме в течение первой недели. Пограничные уровни ПКТ, свидетельствующие о возможном сепсисе, находятся в диапазоне от 1 до 5 нг/мл и при этом по отношению к динамике тяжести сепсиса динамика ПКТ более показательна, чем динамика уровней СРБ. Повышение

уровней ПКТ предшествует усилению тяжести сепсиса, развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу. Полагается, что скорее динамика уровня ПКТ, а не его абсолютные значения может быть важной для идентификации пациентов с инфекционными осложнениями после хирургических операций.

У пациентов с тяжелыми травмами высокие уровни прокальцитонина могут наблюдаться и в отсутствие признаков инфекции, но часто пик концентрации прокальцитонина в течение первых трех дней после поступления является значимым прогностическим признаком сепсиса в течение раннего и позднего посттравматического периода. Пиковые уровни ПКТ служат прогнозом для дальнейшего развития тяжелого ССВО и синдрома множественных органных дисфункций. Установлено, что высокий ПКТ/высокий СРБ указывает на системную инфекцию, низкий ПКТ/высокий СРБ – указывает на острофазный ответ или на локальные инфекции в ранах, но не на системную инфекцию.

Проспективно прокальцитонин и С-реактивный белок были изучены у пациентов с тяжелыми травмами и коррелировали с тяжестью травмы и присоединением инфекции. В ранний посттравматический период (до 3 дня после поступления) прокальцитонин и СРБ коррелировали с тяжестью травмы (маркер тканевого повреждения) так же, как и типичные белки острой фазы. В поздний посттравматический период (7 день) к концентрации СРБ были повышенными у всех пациентов, а концентрации прокальцитонина, были повышенными только у пациентов с сепсисом.

При травмах происходит быстрое по времени и умеренное (по уровню) повышение ПКТ; при отсутствии осложнений происходит быстрое его снижение; однако повышение уровней прокальцитонина является основанием для наиболее раннего (по сравнению с динамикой СРБ) прогноза развития сепсиса.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Прокальцитонин также использовался для того, чтобы дифференцировать системную грибковую, и бактериальную инфекцию от аутоиммунных посттрансплантационных осложнений у пациентов после пересадки печени, почки, и сердца. Установлено, что прокальцитонин может помочь идентифицировать (невирусную) инфекцию как причину системного воспалительного ответа. У пациентов после трансплантации легкого и после пересадки сердца и легкого применимо измерение уровня прокальцитонина в крови для дифференцирования между реакцией организма на острое повреждение и присоединившейся бактериальной инфекцией. Прокальцитонин повышается у пациентов после трансплантации при возникновении бактериальной или системной грибковой инфекции. При бактериальной инфекции, значения PCT тесно коррелируют с тяжестью инфекции (0,6 при локальной инфекции и 22,4 при сепсисе). Ответная реакция организма на повреждение и вирусные инфекции не ведет к существенному повышению уровней прокальцитонина. Среди пациентов после трансплантации печени значимое повышение уровней ПКТ в плазме в пределах 2,2 – 41,7 нг/мл отмечается только при развитии инфекционных осложнений. Установлено, что уровни ПКТ у пациентов с отторжением почечного трансплантата не отличаются от таковых у пациентов со здоровым трансплантатом, но повышаются до высоких цифр (больше 2 нг/мл) при инвазивных инфекциях и при частичном некрозе трансплантата.

Определение прокальцитонина рекомендовано перед трансплантацией органов для исключения наличия бактериальной инфекции у донора и реципиента.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ВИРУСНЫХ И ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ

При вирусной и грибковой инфекции уровень прокальцитонина не повышается, если не присоединилась суперинфекция. Это преимущество принципиально отличает ПКТ от других диагностических маркеров воспаления. В случае вирусных менингитов у взрослых и детей в плазме содержание прокальцитонина менее 1 нг/мл.

У детей с подтвержденной вирусной инфекцией, как единственной причиной лихорадки уровни прокальцитонина повышаются до 1 нг/мл. Возможно повышение ПКТ до 2-5 нг/мл у пациентов с высокой инфицирующей дозой при вирусных инфекциях, вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов. В таких ситуациях прокальцитонин является более чувствительным и специфичным для подтверждения вирусной природы инфекции, чем СРБ, ИЛ-6, ФНО-а.

При вирусных инфекциях с тяжелой клинической картиной, напоминающей бактериальный шок, определение уровня ПКТ способствует проведению дифференциальной диагностики и позволяет предупредить необоснованное назначение антибиотиков.

У пациентов с подозрением на инвазивный кандидоз в случаях вероятного и подтвержденного кандидоза уровни ПКТ значительно повышаются (до 2 нг/мл) и, более того, эти уровни имеют прогностическое значение. Полагается, что повышенные уровни ПКТ свидетельствуют не только о бактериальной инфекции, но также могут указывать и на инвазивный кандидоз, в особенности в отделении интенсивной терапии. При локальных грибковых поражениях уровни прокальцитонина не повышаются или повышаются не значительно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Острый отечный панкреатит не сопровождается изменением концентрации прокальцитонина. При стерильном панкреонекрозе уровень прокальцитонина остается нормальным или умеренно повышенным, но, как правило, не превышает 2 нг/мл; изменения концентрации прокальцитонина носят волнообразный характер со значениями, близкими к норме; течение стерильного процесса не сопровождается значимым изменением уровней ПКТ даже при развитии “ранней” полиорганной недостаточности и панкреатогенного шока;

При инфицированных формах панкреонекроза наблюдаются значительно более высокие концентрации прокальцитонина в сравнении со стерильным процессом, часто превышающие пороговый уровень 2 нг/мл;

Прокальцитонин является наиболее ранним маркером инфицированного панкреонекроза. Степень увеличения концентрации прокальцитонина отражает тяжесть СВР и полиорганной недостаточности у больных с деструктивным панкреатитом, что подтверждается корреляцией уровней прокальцитонина и показателей объективных шкал APACHE II и SOFA.

Отсутствие значимого повышения его концентрации после обширных операций по поводу панкреонекроза подтверждает важную клинико-диагностическую характеристику прокальцитонина – существенное увеличение концентрации прокальцитонина происходит только при генерализованной бактериальной инфекции.

Быстрое снижение концентрации прокальцитонина вслед за адекватным оперативным вмешательством позволяет предполагать его использование в качестве точного параметра полноценности некрэктомии и этапных санаций забрюшинного пространства и брюшной полости.

Чувствительность и специфичность прокальцитонина в диагностике инфекционных осложнений деструктивного панкреатита достигают 95 и

88% соответственно при пороговом уровне более 1,8 нг/мл, обнаруживаемом в течение двух дней подряд. При использовании контролируемой ультразвуком или компьютерной томографией тонкоигольной аспирации с последующим микробиологическим исследованием эти показатели составили 91 и 79%. Результаты теста ПКТ коррелируют с тяжестью заболевания и позволяют прогнозировать развитие полиорганной дисфункции в самые ранние сроки заболевания с чувствительностью 92–95% и специфичностью 84%. После отрицательного результата теста тяжелый острый панкреатит исключался с очень высокой вероятностью. Свойства прокальцитонина как предиктора летального исхода при панкреонекрозе изучены недостаточно, в настоящее время не установлены какие-либо уровни, позволяющие предполагать летальный исход, однако у пациентов с фатальным течением инфицированного панкреонекроза отмечался более высокий уровень концентрации прокальцитонина в сравнении с выздоровевшими. В течение первых 3 сут. у пациентов с благоприятным прогнозом уровень прокальцитонина возвращается к норме, а у пациентов с фатальным течением инфицированного панкреонекроза остается высоким.

Уровень ПКТ значимо коррелирует со шкалой APACHE II при стерильных и инфицированных формах острого панкреатита (первые сутки госпитализации).

Состояние больного по APACHE II <9 баллов, ПКТ <2 нг/мл указывают на стерильный панкреонекроз. Выбор в пользу интенсивной терапии, при неэффективности которой, показано оперативное лечение пункционным или эндоскопическим методами.

Состояние больного по APACHE II ≥ 9 баллов, и ПКТ > 2,0 нг/мл - инфицированный панкреонекроз. Предпочтительный выбор «открытых» и «полуоткрытых» хирургических операций.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В НЕОНАТОЛОГИИ

Ранняя диагностика сепсиса позволяет как можно быстрее начать адекватную антимикробную терапию, что дает шанс на выживание тысячам пациентам. Особенно актуально этот вопрос звучит в неонатологии, поскольку клинические симптомы неспецифичны или могут отсутствовать, в то время как чувствительность и специфичность рутинных лабораторных тестов (С-реактивный белок, количество лейкоцитов, количество незрелых форм) низка. Более того, в период адаптации, когда многие физиологические и метаболические процессы претерпевают изменения в течение первых нескольких дней жизни, диапазон колебаний значений лабораторных тестов (гормоны, биохимические показатели, иммунологические параметры и цитокины) лежит в различных границах в зависимости от часа после рождения

У новорожденных уровень ПКТ физиологически повышен и изменяется в зависимости от возраста (часов после рождения) в течение первых двух дней (Таб. 5). С 3 дня жизни для новорожденных контрольные значения содержания прокальцитонина такие же, как и для взрослых (<0,05 нг/мл).

Таблица 5 - Контрольные диапазоны содержания прокальцитонина для новорожденных в возрасте 0-48 часов

Возраст в часах	Содержание прокальцитонина, нг/мл
0-6	2
0-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

Даже у новорожденных в первые двое суток возможно применять определение уровня ПКТ с целью диагностики неонатального сепсиса, т.к. значения ПКТ у новорожденных с сепсисом значительно превосходят показатели неинфицированных новорожденных первых двух дней жизни.

Показано повышение уровня ПКТ у неинфицированных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом или при нестабильной гемодинамике. Высокие уровни прокальцитонина, которые обычно выявляются при сепсисе, могут отмечаться у новорожденных с перинатальной асфиксией, внутричерепным кровоизлиянием, пневмотораксом, после реанимационных мероприятий. При всех этих состояниях создаются условия для ослабления тканевых барьеров, что сопровождается бактериальной транслокацией и возрастанием эндогенной микробной нагрузки. В тоже время как перинатальный стресс, хирургическая травма и анестезия не влияют на уровень ПКТ, что позволяет сделать вывод о том, что повышение уровня РСТ происходит преимущественно в ответ на инфекцию.

В педиатрии измерение ПКТ способствует ранней диагностике, прогнозированию, лечению и правильному назначению антибиотиков, помогая избежать необоснованной госпитализации и назначения антибиотиков детям с вирусным менингитом или с низким риском развития бактериальной инфекции.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ПЕРИТОНИТАХ

Инфекции и сепсис – самые частые осложнения вторичных перитонитов. Перитониты – серьезное осложнение, часто случающееся при продолжительном перитониальном диализе. У пациентов с установленным вторичным перитонитом высокие уровни ПКТ коррелируют с развитием сразу после операции септического синдрома с полиорганной недостаточностью. Уровни СРБ такими диагностическими характеристиками не об-

ладают. Повышение уровня ПКТ в течение двух послеоперационных дней до 10 нг/мл или выше указывает на развитие септического синдрома и полиорганной недостаточности. У таких пациентов стойкое удержание уровня ПКТ в течение недели выше 1,0 нг/мл является предиктором летальности. Полагается, что у пациентов с вторичным перитонитом мониторинг ПКТ – это быстрый и надежный подход для определения септического синдрома полиорганной недостаточности и для построения общего прогноза.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ЭТИОЛОГИИ БАКТЕРИЕМИИ

По уровню повышения ПКТ можно с высокой степенью достоверности различать грамотрицательный сепсис от грамположительного. Уровни ПКТ при ГОБ значительно выше, чем при ГПБ. Более высокие уровни ПКТ независимо связаны с ГОБ. Показано для ГОБ уровень ПКТ, составляет 16,0 нг/мл и выше. Уровни СРБ и число лейкоцитов разницы между обоими типами сепсиса не выявляют. Полагается, что у критических больных с клиническим сепсисом грам -отрицательная бактериемия может быть связана с более высокими уровнями ПКТ, чем грамположительная бактериемия, независимо от тяжести заболевания.

У пациентов с документированной бактериемией уровень ПКТ в плазме крови достигает более высоких значений, чем у пациентов с отрицательной гемокультурой. При пороговом значении ПКТ в плазме крови $\geq 2,47$ нг/мл следует заподозрить наличие грамотрицательной инфекции, что может способствовать более раннему началу рациональной терапии. Таким образом, у пациентов с подозрением на тяжелую инфекцию при высоких уровнях ПКТ в плазме крови еще до получения микробиологических данных можно сделать предположение о лидирующем значении грамотрицательных микроорганизмов в этиологии инфекционного процесса.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Для оценки применимости теста на ПКТ у пациентов с фебрильной нейтропенией было проведено несколько исследований. В результате был сделан вывод, что ПКТ обладал диагностической и прогностической ценностью у пациентов с фебрильной нейтропенией. Выработка прокальцитонина не подавляется кортикостероидами и не зависит от количества лейкоцитов. У пациентов с системными инфекциями, при приеме системных кортикостероидов (преднизолон, 20–1500 мг/сутки, парентерально), происходит снижение уровня СРБ и ИЛ-6. Уровни ПКТ сходны с уровнями у пациентов, не получавших такого лечения. При экспериментальном введении различных доз преднизолона до 30 мг/сутки и инъекций липополисахарида *Escherichia coli* с целью индукции сепсисоподобного синдрома наблюдалось значимое дозозависимое подавление других биомаркеров, для прокальцитонина ингибирования не наблюдалось.

Определение уровня прокальцитонина позволяет разграничить случаи сепсиса и локальной инфекции у онкогематологических пациентов. На выявление высокого уровня прокальцитонина не влияет состояние нейтропении. Своевременная и адекватная антимикробная терапия сопровождается снижением уровня РСТ и благоприятным исходом у таких пациентов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ОЖОГАХ

Ожоги вызывают сильный ССВО, мощным индуктором, которого являются частицы некротизированных тканей. При ожогах происходит массивная индукция острой фазы воспалительного ответа. При этом повышаются уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ и СРБ. У пациентов с ожогами, покрывавшими не более 30% поверхности тела, в первые дни воз-

можно повышение уровней ПКТ и ИЛ-6 при отсутствии какой-либо подтвержденной инфекции. В последующем именно присоединение инфекции и развивающийся затем сепсис – наиболее частые причины смерти после ожогов. Повышение ПКТ после ожогов больше 2 нг/мл тесно связано с инфекционными осложнениями, острыми септическими эпизодами и с их тяжестью.

При ожогах пограничный уровень в 3 нг/мл является надежным для указания на тяжелую бактериальную инфекцию. Уровни выше 10 нг/мл обнаруживаются только в ситуациях, угрожающих жизни из-за системной инфекции. Индивидуальная динамика ПКТ у конкретного пациента более важный показатель, чем абсолютные значения уровней ПКТ.

Использование ПКТ при тяжелых ожогах имеет большие перспективы, поскольку при ожоговой болезни развивается выраженный ССВО, связанный в первую очередь с проникновением в кровь продуктов цитолиза пораженных клеток и имеющий первично неинфекционный характер. Распознать же начало септического процесса на этом фоне часто бывает затруднительно. В связи с этим мониторинг показателей ПКТ при тяжелых ожогах целесообразнее всего проводить в конце токсемической стадии. ПКТ – это высокоэффективный лабораторный параметр для диагностики тяжелых инфекционных осложнений у пациентов после ожогов.

РАЗДЕЛ 3

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

Помимо прогностической значимости среди других достоинств РСТ следует обратить внимание на возможность заметного сокращения длительности антибактериальной терапии по оценке его динамики в дополнение к традиционным клинико-лабораторными параметрам. Это продемон-

стрировано не только для больных с ХОБЛ, не тяжёлой внебольничной пневмонией, но и для реанимационных больных с сепсисом и септическим шоком. Значимость данного факта трудно переоценить в эру крайне высокой и постоянно нарастающей устойчивости бактерий к антибиотикам.

Врачи практически любой специальности регулярно сталкиваются с необходимостью диагностики и лечения инфекционных заболеваний. Всякий раз при этом приходится разрешать дилемму, нуждается ли каждый конкретный больной в назначении антибиотиков. В случае их применения необходимо иметь информацию об эффективности проводимой терапии. Зачастую эти вопросы решаются с позиции перестраховки, что влечет за собой избыточное назначение антибиотиков, приносящее больше вреда, чем пользы больным и способствующее селекции и распространению резистентных штаммов микроорганизмов. С другой стороны, задержка в адекватной антибиотикотерапии при тяжелых бактериальных инфекциях чревата прогрессированием септического процесса вплоть до развития шока и полиорганной недостаточности, что многократно увеличивает стоимость койко-дня и серьезно влияет на исход заболевания.

Нарастающая резистентность к антибиотикам и отсутствие новых разрабатываемых антибиотиков для воздействия на мультирезистентные микроорганизмы повышает важность осторожного назначения имеющихся антибиотиков для сохранения их эффективности. Также необходимо приложить усилия для снижения необоснованного и продолжительного применения антибиотиков для лечения самостоятельно проходящих заболеваний не бактериальной природы и бактериальных инфекций на стадии выздоровления. Показано, что ПКТ можно использовать в различных клинических условиях для принятия решения о начале, продолжении или прекращении антибактериальной терапии на основании исходного уровня ПКТ и повторных измерений, что способствует эффективному контролю применения антибиотиков (рисунок 8).

Таким образом, последовательные определения ПКТ позволяют контролировать курс лечения, предсказать опасную системную бактериальную инфекцию и принять эффективные терапевтические меры.



Рисунок 8- Динамика уровня ПКТ в зависимости от эффективности антибактериальной терапии

В российских национальных рекомендациях (2016г.) отмечено, что важную информацию о целесообразности отмены антибактериальных препаратов можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом его не специфичности). Нормализация уровня этих показателей (СРБ <24 мг/л, прокальцитонин <0,5 нг/мл) или снижение более 90% от исходной величины являются веским аргументом в пользу прекращения антибактериальной терапии.

У пациентов в критическом состоянии серьезное подозрение на тяжелую бактериальную инфекцию с уровнем ПКТ более 2 нг/мл является диагностическим критерием сепсиса, характеризующимся высокой специфичностью и чувствительностью. Следует немедленно начать антибактериальную терапию. Данные более тысячи пациентов ОРИТ подтверждают, что принятие решений в соответствии с алгоритмом, основанным на отно-

сительном уменьшении уровня ПКТ в плазме (рисунок 9), позволяет значительно сократить продолжительность антибиотикотерапии и, возможно, время нахождения в ОРИТ без риска причинить вред пациентам с сепсисом и септическим шоком.

ПКТ (мкг/л)	Наличие инфекции?	Рекомендуется прекратить введение антибиотиков	Указания
≥ 1	Очень вероятно	ПРОДОЛЖИТЬ ВВЕДЕНИЕ АБ!	<ul style="list-style-type: none"> • Учитывайте динамику ПКТ • Если начата антибиотикотерапия: <ul style="list-style-type: none"> - Ежедневно измеряйте уровень ПКТ; прекратите введение антибиотиков, когда уровень ПКТ понизится более чем на 80% от пикового значения или абсолютное значение ПКТ будет $<0,5$ мкг/л - Если уровень ПКТ не снижается, возможно, лечение неудачно
$\geq 0,5 - < 1$	Вероятно	Продолжить введение АБ	
$\geq 0,25 - < 0,5$	Маловероятно	Прекратить введение АБ	<ul style="list-style-type: none"> • Помимо данных ПКТ следует всегда принимать во внимание клиническую картину заболевания • Если введение антибиотика прекращено, рекомендуется провести тщательную клиническую оценку
$< 0,25$	Крайне маловероятно	ПРЕКРАТИТЬ ВВЕДЕНИЕ АБ	

Рисунок – 9- Алгоритмом проведения антибиотикотерапии у пациентов с сепсисом, находящихся в ОРИТ с учетом уровней ПКТ

Правильной стратегией лечения таких пациентов является тщательное клиническое обследование и периодический контроль (каждые 1–2 дня) уровня ПКТ.

Снижение уровня ПКТ до $<0,5$ нг/мл (или как минимум на 80–90% от максимального) является приемлемым и безопасным порогом для отмены антибактериальной терапии, при условии, что у пациентов также отмечается благоприятный ответ на лечение.

Снижение уровня прокальцитонина в 2 раза по сравнению с предыдущим определением через 24 часа свидетельствует об эффективности проводимой антибактериальной терапии.

Применение контроля уровня ПКТ для принятия решения о прекращении антибактериальной терапии при снижении уровня до $<0,5$ нг/мл у пациентов с инфекционными заболеваниями легких и/или сепсисом при-

водит к снижению общего применения антибиотиков и снижению продолжительности антибактериальной терапии.

Общеизвестно, что большинство случаев сепсиса в блоках реанимации и интенсивной терапии связано с инфекциями нижних дыхательных путей. Инфекцию НДП следует считать потенциальным предсептическим состоянием, требующим ранней диагностики и лечения. Такой подход может способствовать уменьшению числа пациентов с развивающимся сепсисом и, следовательно, снижению летальных исходов.

В таблице 5 приведены рекомендации по тактике назначения антибиотиков при инфекциях нижних дыхательных путей.

Таблица 5 -Рекомендации по назначению антибактериальных препаратов при инфекции нижних дыхательных путей (De Jong A, 2016)

Уровень ПКТ	Рекомендации по назначению антибиотиков
ПКТ <0,1 нг/мл Отсутствие бактериальной инфекции	Использовать антибиотики не рекомендуется
«0,1 ≤ ПКТ <0,25 нг/мл» Бактериальная инфекция маловероятна	
0,25 ≤ ПКТ <0,5 нг/мл Возможна бактериальная инфекция	Рекомендуется начинать антимикробную терапию
ПКТ ≥ 0,5 нг/мл Наличие бактериальной инфекции	Антибиотикотерапия обязательна

По причине высокой специфичности ПКТ по отношению к бактериальной инфекции, анализ ПКТ с относительно низкой концентрацией помогает дифференцировать пациентов с клинической инфекцией НДП, которым требуется антибиотикотерапия, и пациентов с вирусной инфекцией или незначительной бактериальной инфекцией, не требующих введения антибиотиков.

В настоящее время прокальцитонин наиболее близок по своим характеристикам к «идеальному» биомаркеру. Имеется большой опыт практического применения данного теста: так, в частности, показана целесообразность его использования как маркера системного воспаления микробной этиологии, эффективного средства диагностики и дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний и осложнений, а также как инструмента для оптимизации антимикробной терапии, причем как с клинических, так и с экономических позиций. Рекомендуется использование низких уровней прокальцитонина или аналогичных биомаркеров при принятии решения в пользу отмены эмпирически назначенных в связи с подозрением на наличие сепсиса антибиотиков у пациентов, у которых наличие инфекции в последующем не подтвердилось.

Диагностика сепсиса с помощью ПКТ



Рисунок 10 – Рекомендации по клиническому применению прокальцитонина для диагностики сепсиса, BRAHMS, 2004г.

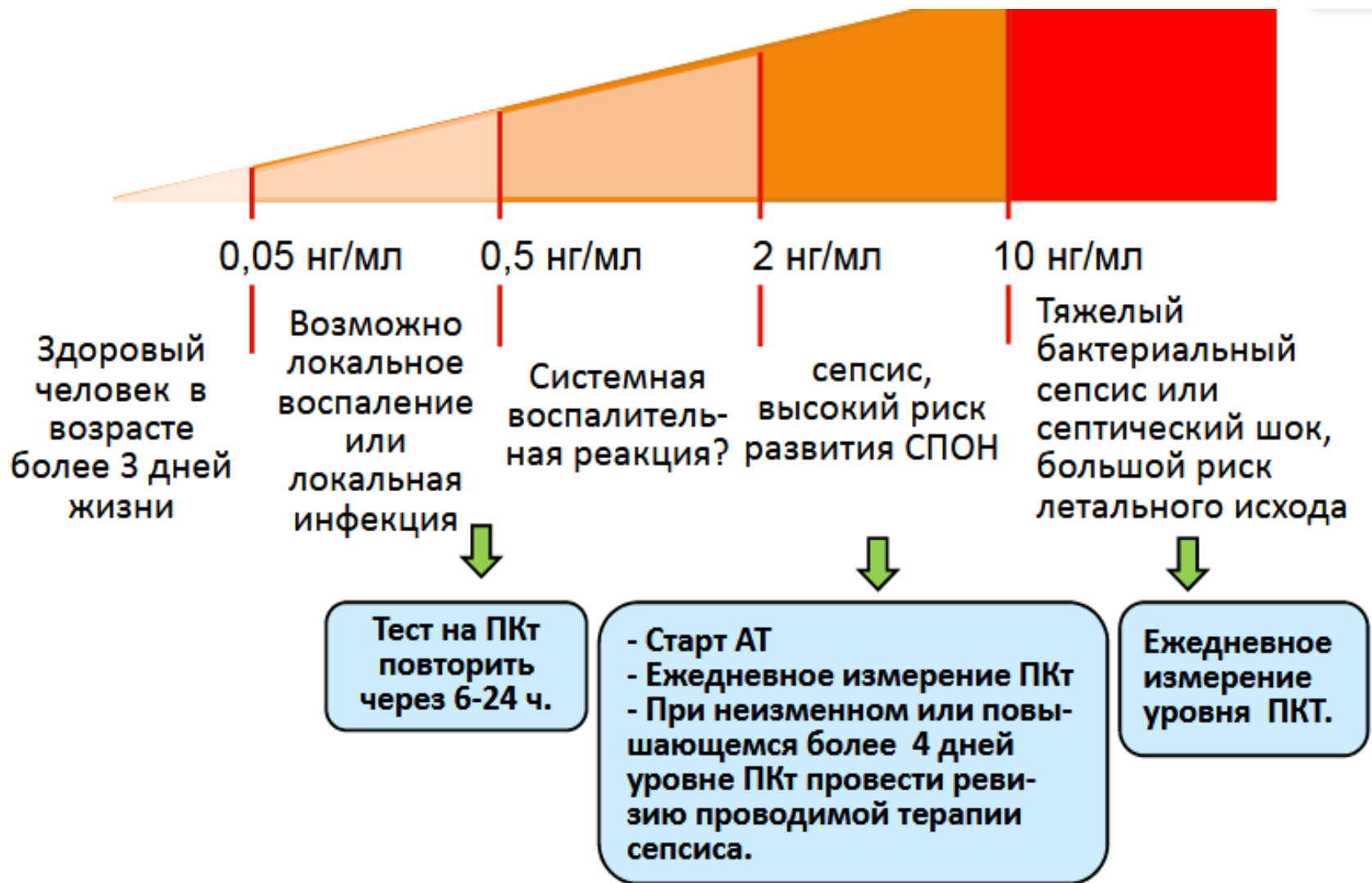


Рисунок 11 – Рекомендации по клиническому применению прокальцитонина для диагностики сепсиса, BRAHMS, 2004г.

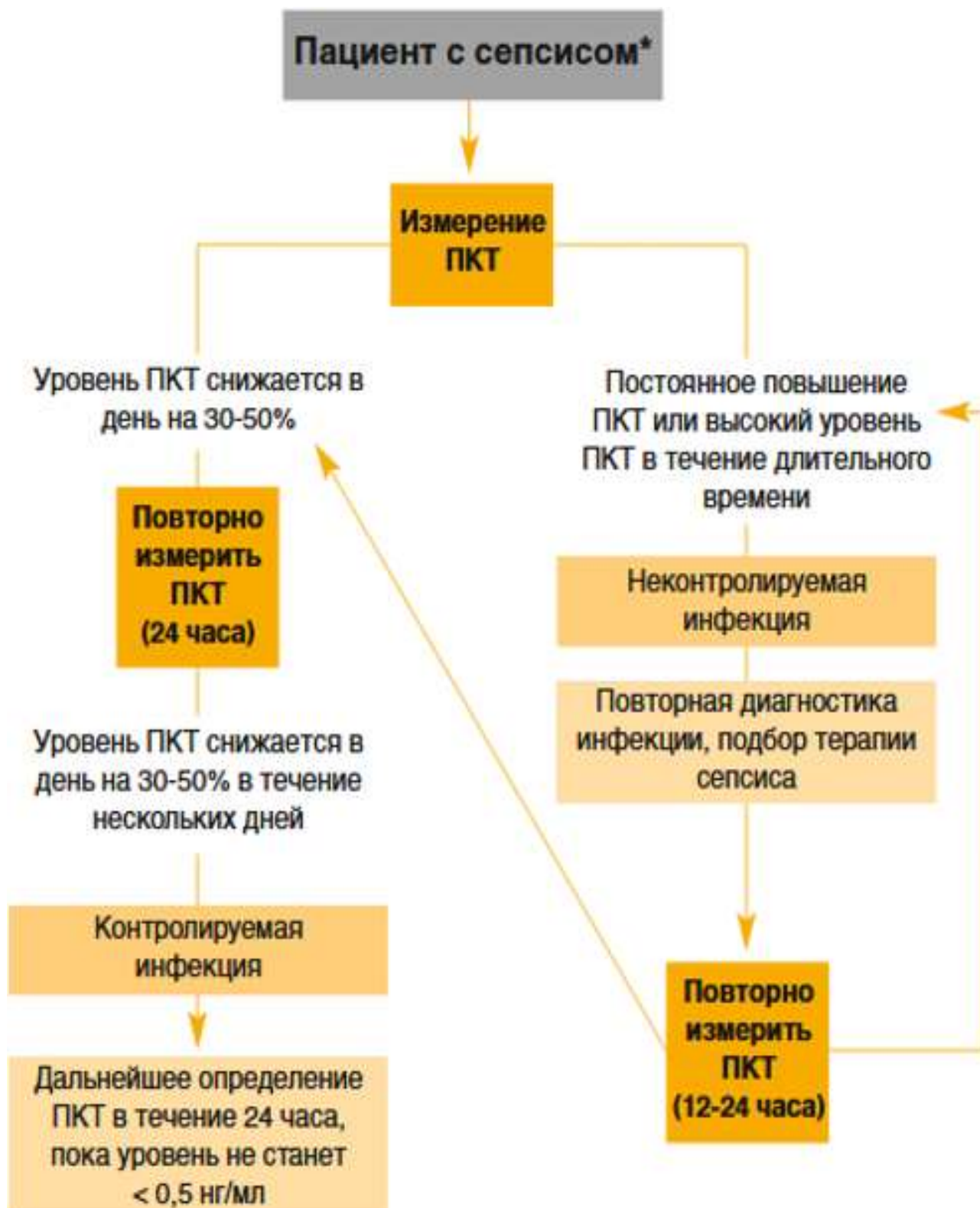


Рисунок 12– Рекомендации по клиническому применению прокальцитонина для мониторинга терапии сепсиса, BRAHMS, 2004г.

Список использованной литературы:

1. Мороз, В.В. Сепсис. Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии/ В.В. Мороз, «ИнтелТек». – Петрозаводск, 2004. -291с.
2. Полякова, А.С. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста/ А.С. Полякова, Д.М. Бакрадзе и др.// Вопросы современной педиатрии. – 2017. - №16. – С.334-341.
3. Вельков, В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин/ В.В. Вельков, Москва, 2015. – 117с.
4. Моррисон, В.В. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний/В.В. Моррисон, А.Ю. Божедомов// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. - № 2, Том 6. - С. 261-267.
5. Meisner, M. Procalcitonin - a new, innovative infection parameter/ M. Meisner//Berlin: Brahms Diagnostica. – 1996. - P. 3-41.
6. Bohuon, C. A Brief history of procalcitonin/ C. A Bohuon // Intensive Care Medicine. – 2000. - № 26. – P.146-S147.
7. Вельков, В.В Прокальцитонин в диагностике критических состояний/ В.В.Вельков // Лабораторная медицина. – 2010. - №10. – С. 49-54.
8. Белобородова, Н.В. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. / Н.В. Белобородова, Д.А. Попов // Пособие для врачей. - Москва, 2008.
9. De Jong A. van Oers, J.A. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial/ J.A. De Jong A. van Oers [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. - 2016. - №7. – P. 1-9
10. Белобородова, Н.В., Попов Д.А. Поиск «идеального» биомаркера бактериальных инфекций/ Н.В. Белобородова, Д.А. Попов // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2006 .- №3. - С.30-39.

11. Белобородова, Н.В. Этиология послеоперационных бактериемий в ОРИТ: связь с уровнем прокальцитонина/ Н.В.Белобородова, Т.Ю. Вострикова, Е.А. Черневская // Клиническая анестезиология и реаниматология. - 2008. - №4. - С.22-27.
12. Assicot, M. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection/ M. Assicot, D.Gendrel, H. Carsin. [et al.] // Lancet. - 1993. - Vol.34. - №8844. - P.515-518.
13. Milcent, K. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants / K. Milcent [et al.] // JAMA Pediatr. – 2016. - № 170(1). - P. 62–69.
14. Руднов, В.А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги/ В.А. Руднов и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Том 13. - №4. – С.4-11.
15. Singer, M Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)/ M. Singer [et al.] // JAMA. -2016. – Т. 315. – №. 8. – С. 801-810.
16. Пугин, Д Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса/ Д. Пугин и др., БРАМС. – 2004. – 23с.
17. Meisner, M. Procalcitonin - a new, innovative infection parameter. Biochemical and Clinical aspects. / M. Meisner// Thieme Verlag, Stuttgart. – 2000. -№3. – P.136-137.