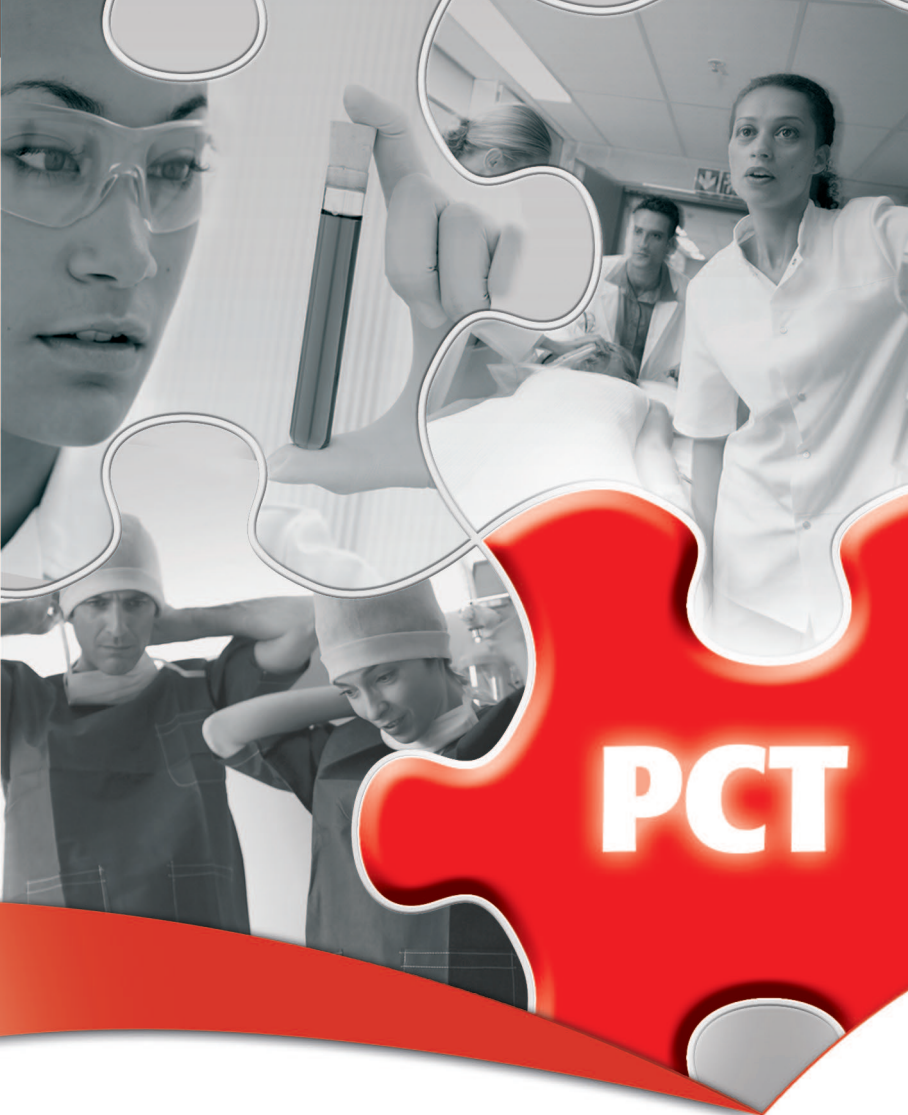




PCT

Прокальцитонин

Бактериальные
инфекции и сепсис



Введение

Идеальный маркер бактериальной инфекции должен не только давать возможность проводить раннюю диагностику, но и предоставлять информацию о течении и прогнозе заболевания, а также направлять лечение. Со времени появления в 1993 году первой информации о связи уровней сывороточного прокальцитонина (PCT) с бактериальной инфекцией, в медицинской литературе накоплено солидное количество свидетельств того, что этот маркер в высокой степени отвечает упомянутым требованиям. Эти исследования показывают, что PCT находит все большее признание в качестве надежного маркера бактериальных инфекций и сепсиса и является важным инструментом клинической практики.

Цель данного буклета – дать обзор основных показаний к использованию этого параметра на основе выбранных литературных источников. Это не практическое руководство в строгом смысле, но попытка дать ориентир в использовании PCT для принятия клинических решений, т.е. оказать помощь в диагностике, оценке прогноза, выборе и контроле лечения. Многообещающей областью применения является использование PCT для контроля антибиотикотерапии (оптимизации применения антибиотиков – antibiotic stewardship).

Тем не менее, PCT не является чудодейственным маркером, поэтому рассмотрены также некоторые ограничения его использования. Клиницисты всегда должны интерпретировать значения PCT в зависимости от клинического состояния. Нарастание уровня PCT отражает непрерывный переход от здорового состояния к наиболее серьезным последствиям бактериальной инфекции (острый сепсис и септический шок). Поэтому оптимальные пороговые значения (cut-off values) PCT варьируют в зависимости от таких факторов, как клиническая картина, локализация и стадия инфекционного процесса и наличие сопутствующих заболеваний.

Этот буклет составлен
в сотрудничестве с
B_R_A_H_M_S Aktiengesellschaft



Предисловие

В последнее время на госпитальном этапе оказания urgentной медицинской помощи всё шире аргументируется целесообразность использования определённого набора биомаркёров.

Под биомаркёрами понимают молекулярные субстанции или физиологические параметры, изменение уровня которых указывает на развитие определённого патологического процесса и/или его тяжесть. Трудности диагностики сепсиса прежде всего связаны с неспецифичностью критериев синдрома системного воспаления (СВ). В этой связи крайне важным, в том числе определяющим раннюю адекватную лечебную стратегию является проведение дифференциального диагноза природы СВ: инфекционная или неинфекционная.

Используемая с этой целью стандартная микробиологическая диагностика требует времени – не менее 48 часов, а в большинстве случаев и более длительного срока. Кроме того, на её результаты может влиять предшествующая антибактериальная терапия, трудности или дефекты забора биологического материала. Нередко у пациентов, требующих длительного пребывания в ОРИТ и использования инвазивных методов органно-системной поддержки, возникают проблемы, связанные с клинической интерпретацией выделенного микроорганизма – разделением процессов инфекции и колонизации.

С позиций максимальной клинической пользы были сформулированы следующие требования к «идеальному» биомаркеру сепсиса :

- Высокая чувствительность и специфичность. Концентрация в биологических средах должна отличаться от СВ неинфекционного генеза;
- Доступность;
- Быстрое получение результата;
- Высокая воспроизводимость;
- Корреляция с тяжестью состояния и исходом;
- Совпадение динамики содержания с клинической реакцией на проводимую терапию.

Своеобразным «золотым стандартом» оценки информационной значимости любых диагностических тестов является метод ROC – анализа (*Receiver Operating Characteristic analysis*), требующий построения характеристических кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов и измерением площади под ними. Выбор оптимальной «точки разделения» на кривой позволяет найти компромисс между чувствительностью и специфичностью, и наилучшим образом определить информационную ценность диагностического подхода. Анализ ситуации с биомаркёрами сепсиса с точки зрения



представленных требований и использования методологии ROC-анализа показывает, что на настоящее время наиболее значимыми для клинической практики являются гормонины - прокальцитонин (PCT), аденомедуллин, пептиды, связанные с экспрессией генов кальцитонина (CGRP-I, CGRP-II), нейропептиды, а также некоторые острофазовые белки - С - реактивный протеин, липополисахарид - связывающий белок.

На сегодняшний день наиболее хорошо изученным и достаточно широкоиспользуемым в клинической практике является PCT. У здоровых людей гормон кальцитонин (КТ) секретируется С-клетками щитовидной железы после внутриклеточного расщепления прогормона. Концентрация же самого PCT в плазме крови в норме ничтожна - (менее 0,1 нг/мл). Однако, при СВ, индуцированном бактериями, наблюдается повышение его содержания в крови в диапазоне от 1нг/мл до 1000 нг/мл и выше без изменения концентрации КТ[5]. В этом случае в синтез и секрецию PCT помимо С-клеток щитовидной железы включаются клетки надпочечников, ЖКТ, селезёнки, головного и спинного мозга, печени, поджелудочной железы лёгких и жировой ткани.

Оказалось, что PCT является приемлемым индикатором СВ бактериальной природы. При вирусных инфекциях, неопластических и аутоиммунных процессах синтез PCT обычно не индуцируется. Хронические воспалительные процессы, «медленные инфекции» (туберкулёз) и аллергические реакции также не сопровождаются увеличением его содержания в крови. Опыт борьбы с пандемией гриппа связанного с вирусом А(Н1N1) показал, что его содержание в крови при данном варианте инфекции не превышает значений в 0,5 нг/мл. Обобщая результаты 25 работ, включённых в недавний мета-анализ, можно утверждать, что оптимальное диагностическое значение для пациентов с сепсисом лежит в диапазоне 1,0 – 1,2 нг/мл.

Повышение содержания PCT в крови наблюдалось как у иммунокомпетентных пациентов, так и у лиц выраженной нейтропенией, получавших иммуносупрессивную терапию.

Между тем, действительно, тяжёлая механическая травма, включая операционную, сопровождающаяся увеличением содержания в системной циркуляции провоспалительных цитокинов и формированием синдрома СВР служит фактором индукции синтеза PCT и причиной его умеренного повышения в плазме крови. Поэтому, клиническая интерпретация уровня PCT после политравмы и тяжёлых травматических операций имеет свои особенности. В этих условиях необходим динамический анализ содержания биомаркера. Важное



значение для принятия решения имеет персистенция содержания РСТ более 1нг/мл после трёх суток от момента травмы или операции. К увеличению уровня РСТ могут приводить и клинические ситуации, сопровождающиеся повреждением слизистой ЖКТ вследствие гипоперфузии (артериальная гипотония, парез, механическая непроходимость). Иницирующим либерацию РСТ моментом в данном случае является транслокация липополисахарида в системный кровоток. Однако, в этой ситуации всё-таки отмечается его быстрое снижение до значений близким к нормальным в течение 24 часов.

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 продемонстрировано 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.

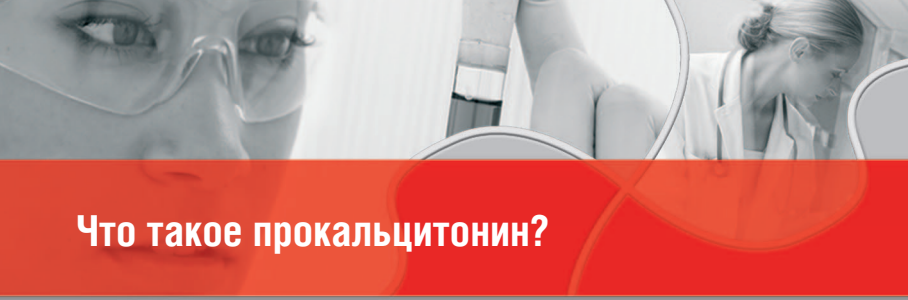
Таким образом, вне всякого сомнения, с позиций накопленных мировых данных и нашего персонального опыта использования прямого определения содержания РСТ в крови этот маркер представляется весьма ценным подспорьем современного диагностического процесса. В особенности это касается крупных лечебных учреждений, госпитализирующих большие потоки неотложных соматических и хирургических больных, лиц с подозрением на инфекции различной этиологии, нуждающихся в быстром диагностическом скрининге.

В представленном методическом руководстве “Прокальцитонин. Бактериальные инфекции и сепсис” последовательно излагаются общие представления о прокальцитонине как биомаркёре сепсиса, диагностические возможности и технология измерения, обоснование клинической пользы, подходы к интерпретации результатов. Знакомство с его содержанием будет полезно как для самого широкого круга клиницистов, так и для врачей - лаборантов, микробиологов и иммунологов. Мы рассчитываем, что она привлечёт внимание молодых специалистов, делающих первые шаги в постижении медицины - врачей — интернов, клинических ординаторов и аспирантов.

Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии
УГМА, вице-президент МАКМАХ, профессор
В.А. Руднов

Содержание

Что такое прокальцитонин?	1
Применение РСТ для диагностики и мониторинга сепсиса	2
Применение РСТ для лечения инфекции нижних дыхательных путей	10
Интерпретация результатов	14
Практические аспекты определения РСТ	18
Какое пороговое значение применить?	20



Что такое прокальцитонин?

РСТ является прогормоном кальцитонина. Если кальцитонин выделяется С-клетками щитовидной железы после гормональной стимуляции, то РСТ выделяется клетками многих типов и органов после провоспалительной стимуляции, особенно при введении провокационной бактериальной пробы².

Было обнаружено, что у здоровых людей концентрация РСТ в плазме составляет ниже 0,05 нг/мл, однако она может вырасти до 1000 нг/мл у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком.

Повышенный уровень РСТ указывает на бактериальную инфекцию, сопровождающуюся системной воспалительной реакцией.

Локализованные инфекции обычно не приводят к увеличению концентрации РСТ в крови.

Незначительно повышенная концентрация РСТ наблюдается при бактериальных инфекциях со слабой системной воспалительной реакцией.

Очень высокие значения наблюдались в условиях острых заболеваний с серьезными системными реакциями на инфекцию, в случаях тяжелого сепсиса или септического шока.

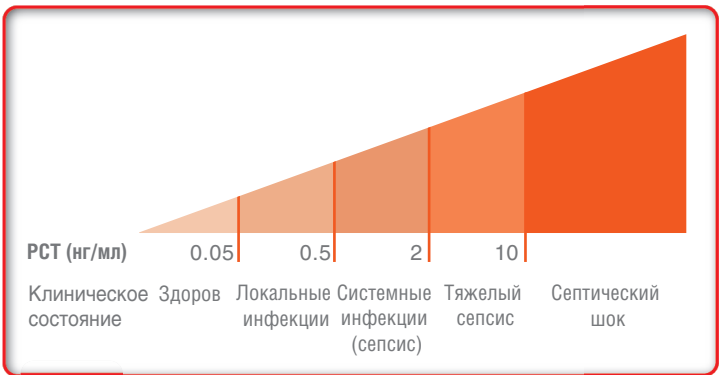


Рис. 1

Нарастание концентрации РСТ отражает непрерывное развитие процесса от здорового до самых тяжелых состояний (тяжелый сепсис и септический шок)

Применение РСТ для диагностики...

Определения

Сепсис представляет собой сложный клинический синдром, определяемый как системный воспалительный ответ организма на инфекцию с растущей тяжестью и смертностью. В 1992 году Американский колледж грудных хирургов (АССР) и Общество критической медицины (SCCM) опубликовали перечень согласованных определений, с целью создания универсального языка для диагностики и лечения сепсиса. Эти определения были обновлены и расширены в 2001 году.⁴ Перечень согласованных определений по сепсису выделяет следующую последовательность стадий: «CCBP» (синдром системной воспалительной реакции – SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome), «сепсис», «тяжелый сепсис» и «септический шок» (см. таблицу 1).

Таблица 1

Определение ССВР и сепсиса (по признакам АССР/SCCM)

ССВР (синдром системной воспалительной реакции)	2 или более следующих признаков: • температура выше 38°C или ниже 36°C • Частота сердечных сокращений более 90 ударов/мин. • Частота дыхательных движений более 20 дыхательных движений/мин. или PaCO_2 менее 32 мм рт.ст. (менее 4,3 кПа) • Лейкоциты более 12000/мкл или менее 4000/мкл или более 10% незрелых (палочкоядерных) форм
Сепсис	Документированная инфекция вместе с 2 или более признаками ССВР
Тяжелый сепсис	Сепсис, связанный с органной недостаточностью, включая лактоацидоз, олигурию, гипоксемию, расстройства коагуляции и др. или острое изменение психического состояния
Септический шок	Сепсис с гипотензией, несмотря на адекватное возмещение жидкости, наряду с наличием нарушений перфузии. Пациенты, принимающие инотропные или вазопрессорные средства, могут не иметь гипотензии во время обнаружения нарушений перфузии.

АССР: Американский колледж грудных хирургов

SCCM: Общество критической медицины



...и мониторинга сепсиса

Клиническая необходимость в более раннем выявлении сепсиса

Было доказано, что решающую роль для положительного исхода при сепсисе имеют ранняя диагностика и своевременное клиническое вмешательство. Однако дифференциальная диагностика сепсиса и других неинфекционных состояний у больных с клиническими признаками острого воспаления и отрицательными микробиологическими результатами затруднена. Поэтому в ранней фазе заболевания принятие решения по конкретному пациенту относительно надлежащих терапевтических мер может оказаться трудным.

В таких ситуациях необходима дополнительная **информация, позволяющая увеличить точность диагноза сепсиса на ранней стадии.** Прокальцитонин является параметром, который может помочь в этих случаях.

Быстрое и высокоспецифичное увеличение РСТ при бактериальной инфекции и сепсисе

Одно из **главных преимуществ** РСТ перед другими параметрами состоит в его **раннем и высокоспецифичном увеличении в ответ на тяжелые системные бактериальные инфекции и сепсис.** Поэтому при развитии сепсиса можно наблюдать увеличение уровней РСТ через 3-6 часов после развития инфекции.

Уровень РСТ обычно остается низким при вирусных инфекциях, хронических воспалительных расстройствах или аутоиммунных процессах. Концентрация РСТ при сепсисе как правило превышает 0,5-2 нг/мл и часто достигает значений между 10 и 100 нг/мл, а, в отдельных случаях, и значительно выше. Таким образом, РСТ дает возможность провести дифференциальную диагностику между различными упомянутыми выше клиническими состояниями и тяжелой бактериальной инфекцией (сепсисом) (рис.1).

РСТ – полезный параметр для ранней диагностики сепсиса

Среди нескольких лабораторных параметров РСТ зарекомендовал себя как самый значимый.^{5,6,7,8} РСТ является лучшим маркером для дифференциальной диагностики сепсиса и системных воспалительных реакций неинфекционного характера (рис.2 а,b).

Рис.2:
Сравнение диагностической значимости различных маркеров для диагностики бактериальной инфекции/сепсиса

Рис.2а

Сравнение РСТ и С-реактивного белка (СРБ)

РСТ: лучшая дифференциальная диагностика бактериальной инфекции и воспалений небактериальной природы

ROC-кривые, сравнивающие сывороточный прокальцитонин (РСТ) и С-реактивный белок (СРБ) при бактериальных инфекциях и воспалениях неинфекционной природы. Каждая точка на кривой представляет одно исследование (общее число исследований - 10; общее число пациентов – 905).

Рис.2b

Сравнение РСТ с IL-6 и IL-8 (интерлейкин-6 и интерлейкин-8)

РСТ: более точный диагноз сепсиса, чем при использовании IL-6 и IL-8.

ROC-кривые, сравнивающие эффективность сывороточного прокальцитонина (РСТ) с IL-6 и IL-8 для обнаружения сепсиса в день поступления в блок интенсивной терапии.

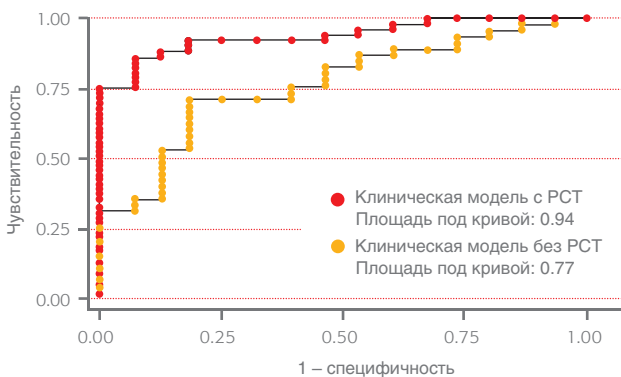
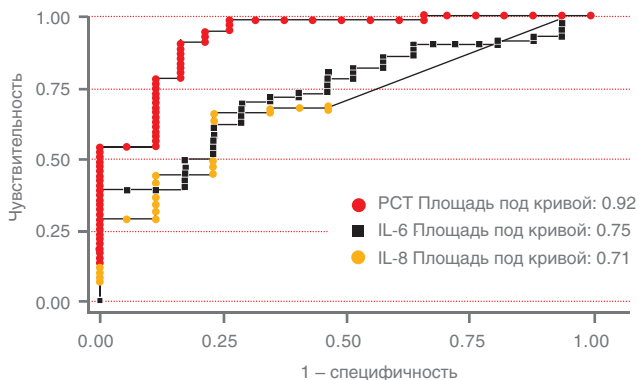
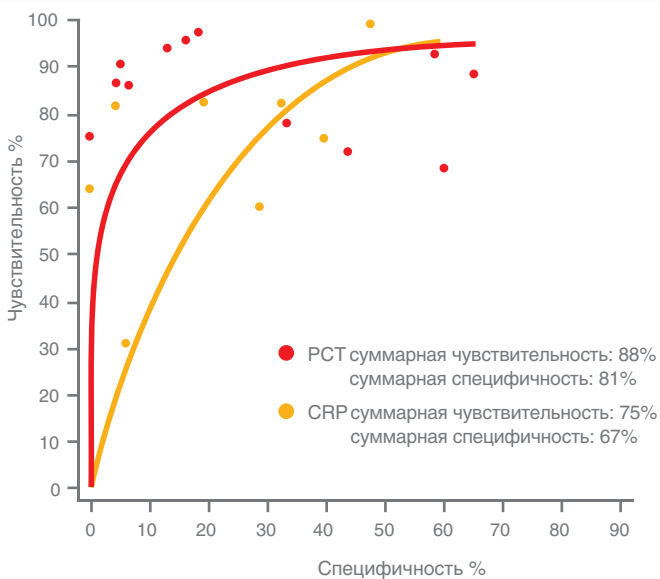
РСТ увеличивает точность диагностики сепсиса

Было доказано, что РСТ является **единственным лабораторным параметром, имеющим существенное значение для клинической диагностики сепсиса** (рис.3)⁵.

Информация, полученная с помощью IL-6, IL-8 и СРБ, не влияла на постановку диагноза сепсиса при поступлении.

Рис.3

Точность диагноза сепсиса на основе клинической модели с использованием РСТ и без него.



Высокий уровень РСТ – показатель тяжести инфекции и органной недостаточности

Рис.4а,б

Дифференциальная диагностика между ССВР*, сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком с помощью РСТ и IL-6

*Синдром системной воспалительной реакции

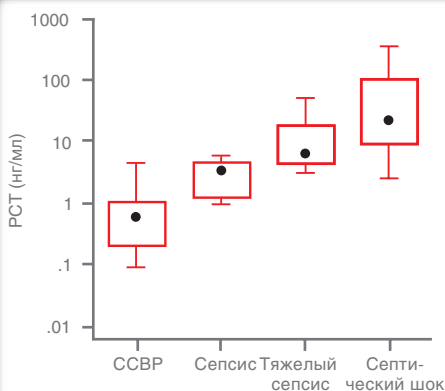
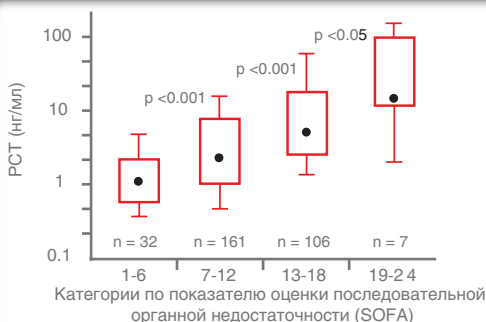


Рис.4с,д

Оценка тяжести заболевания (прогрессирование полиорганной недостаточности) с помощью РСТ и СРБ



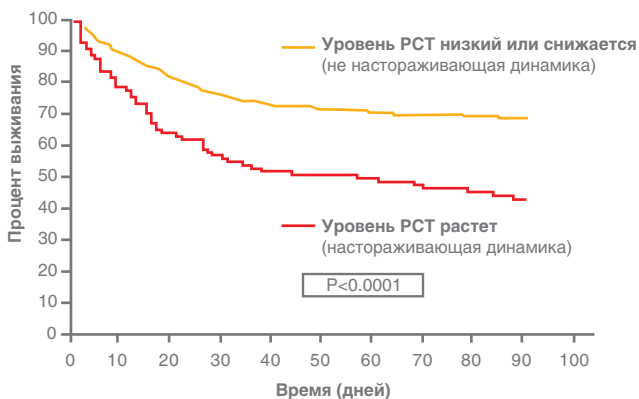
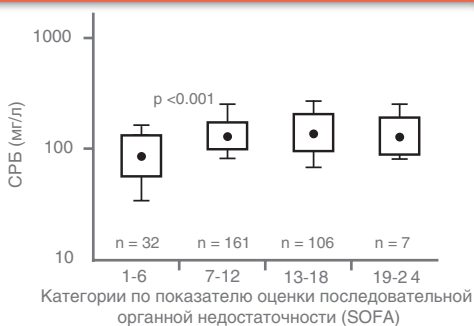
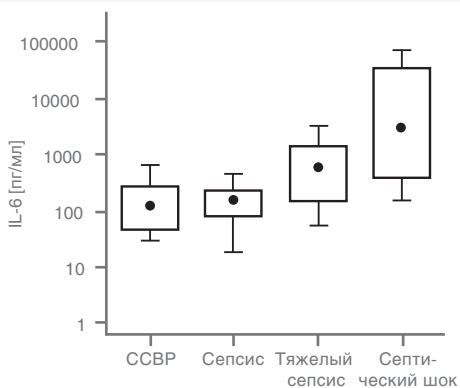
Повышение концентрации РСТ – оценка риска летального исхода для пациентов блока интенсивной терапии

Высокий максимальный уровень РСТ и увеличение его концентрации в течение первого дня являются ранними независимыми прогностическими факторами летального исхода по любой причине в 90-дневный период после поступления в блок интенсивной терапии.¹⁰ Риск летального исхода увеличивается с каждым днем роста уровня прокальцитонина.

Представляется, что рост концентрации СРБ и лейкоцитов не прогнозирует летальный исход.¹⁰

Рис.5

Связь увеличения уровня РСТ и смертности в течение 90 дней после поступления в блок интенсивной терапии



Кинетика изменения уровня РСТ может быть использована для оценки эффективности лечения

По мере затухания инфекции РСТ стабильно возвращается к значениям ниже 0,5 нг/мл с периодом полувыведения 24 часа. Следовательно, определение РСТ *in vitro* может быть использовано для **контроля и прогнозирования исхода опасных для жизни системных бактериальных инфекций** и более эффективного проведения терапии.¹² Это было доказано на пациентах с вентилятор-ассоциированной пневмонией.¹⁵

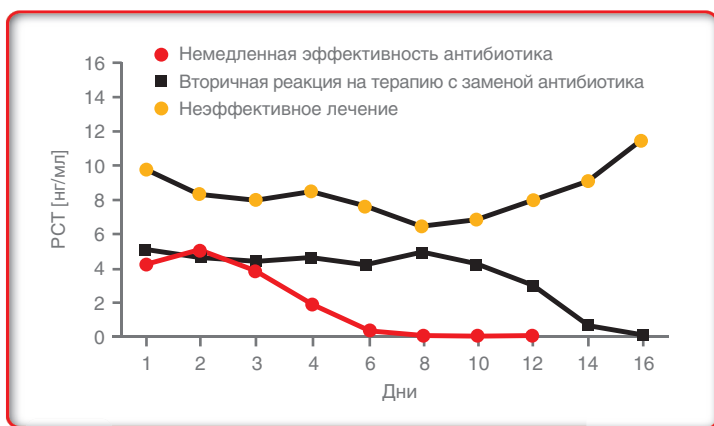


Рис.6

Типичная динамика концентрации РСТ в зависимости от реакции пациента на лечение антибиотиками (n=109)

Влияние на терапевтические решения и снижение расходов

Предварительный анализ экономической эффективности применения РСТ в диагностике показал, что **систематическое использование РСТ** для диагностики и контроля сепсиса может **способствовать уменьшению использования антибиотиков (АБ)**, таким образом **сокращая время пребывания в блоке интенсивной терапии и снижая его стоимость в расчете на одного пациента** (рис.7).^{14,15,16,17}

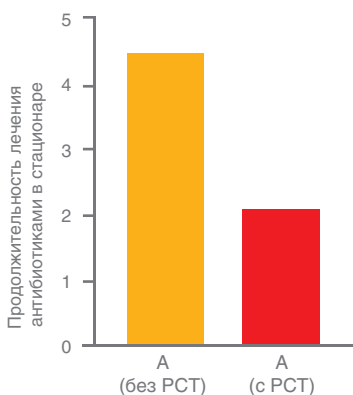


Рис.7

Экономия расходов при уменьшении числа дней лечения антибиотиками

Контроль использования АБ с помощью РСТ во время эпидемии энтеровирусного менингита.

Ненужное лечение АБ было прекращено после исключения бактериальной инфекции. Решение прекратить лечение АБ при значении РСТ менее 0,5 нг/мл в соответствии с клинической картиной (исключен подвергнутый неправильному предварительному лечению бактериальный менингит) привело к сокращению лечения антибиотиками на 2,4 дня на одного пациента (29000 евро за два месяца).¹⁴

Применение РСТ для лечения...

Инфекция нижних дыхательных путей – главная причина сепсиса

Общеизвестно, что большинство случаев сепсиса в блоках интенсивной терапии связано с инфекциями нижних дыхательных путей (НДП).¹⁸ Инфекцию НДП следует считать потенциальным предсептическим состоянием, требующим ранней диагностики и лечения. Такой подход может способствовать уменьшению числа пациентов с развивающимся сепсисом и, следовательно, увеличению шансов на выживание.

Ранняя клиническая картина инфекции НДП с помощью РСТ

Высоко чувствительные методы измерения РСТ могут уловить незначительные повышения уровня РСТ в крови^{2,19,20}, поэтому обнаружение бактериальной инфекции оказывается возможным на гораздо более ранней стадии заболевания.

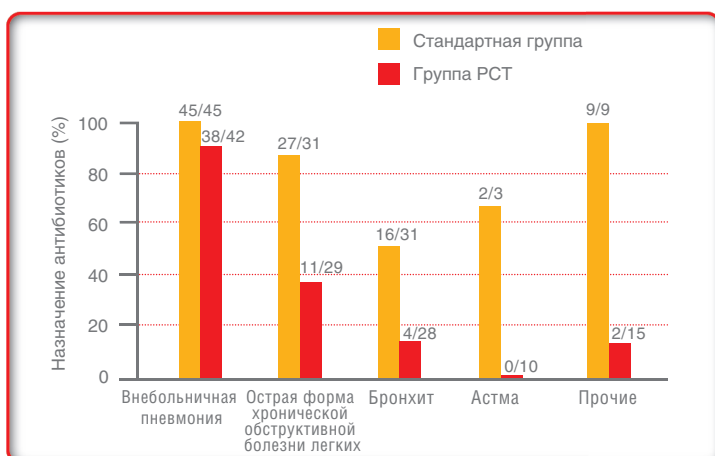


Рис.8а Лечение АБ на основе стандартной клинической оценки инфекции НДП (стандартная группа n=119) и с измерением уровня РСТ (группа РСТ n=124)

...инфекций нижних дыхательных путей (НДП)

Выбор пациентов с инфекцией НДП, требующих антибиотикотерапии

Клинически доказано, что ввиду высокой специфичности РСТ для бактериальной инфекции, **измерение низких концентраций РСТ может помочь провести дифференциальную диагностику инфекций НДП, требующих лечения АБ**, от вирусной инфекции НДП или незначительной бактериальной инфекции, не требующей лечения АБ.¹⁵

Поэтому пациентам, которым по клиническим симптомам требуется лечение АБ, но имеющим низкое значение РСТ (менее 0,25 нг/мл), рекомендуется не назначать АБ. Пациентам с очень низкими значениями РСТ (менее 0,1 нг/мл) лечение антибиотиками строго противопоказано (см. алгоритм принятия решений, рис.8b).

Благодаря алгоритму принятия решений на основе РСТ, пациенты с инфекцией вирусной этиологии или самоограниченной инфекцией не подвергаются ненужному лечению АБ.

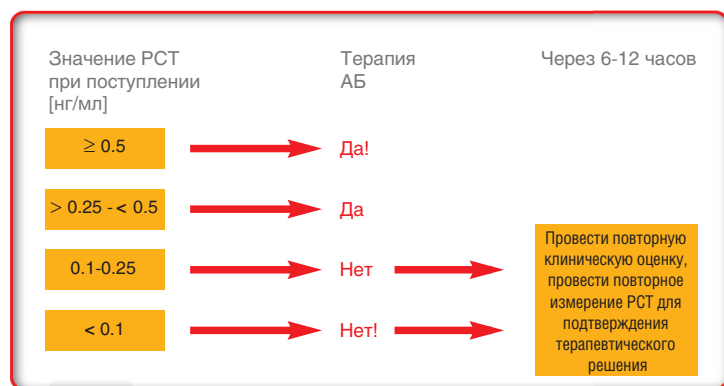


Рис.8b

Пороговые значения РСТ для руководства по антибиотикотерапии у пациентов с подозрением на бактериальную инфекцию НДП¹⁵

Сравнение алгоритма на основе РСТ со стандартными клиническими процедурами показало, что назначение АБ в случаях инфекции НДП можно уменьшить почти на 50% без ущерба для клинического исхода. Снижение применения АБ на основе определения уровня РСТ было значительным во всех диагностических подгруппах (рис.8a). Полезность назначений АБ на основе значений РСТ была затем подтверждена у пациентов с острой формой хронической обструктивной болезни легких.¹⁷ При острой форме ХОБЛ назначение АБ в группе РСТ составило только 40%, тогда как в стандартной группе оно составило 72%. Такое соотношение сохранялось на протяжении почти полугода.

Выявление пациентов с внебольничной пневмонией, требующих антибиотикотерапии, и определение продолжительности лечения АБ

Около 20% всех случаев внебольничной пневмонии имеют вирусное происхождение и не нуждаются в лечении АБ. При бактериальной внебольничной пневмонии быстрое начало терапии АБ – ключ к положительному исходу. Лечение АБ обычно продолжается у пациентов с внебольничной пневмонией в течение 10-14 дней. Однако существует значительная неопределенность относительно оптимальной продолжительности антибиотикотерапии.

В настоящее время доказано, что для определения начала и продолжительности терапии АБ можно руководствоваться измерением уровня РСТ и его изменением в ходе лечения АБ.¹⁶

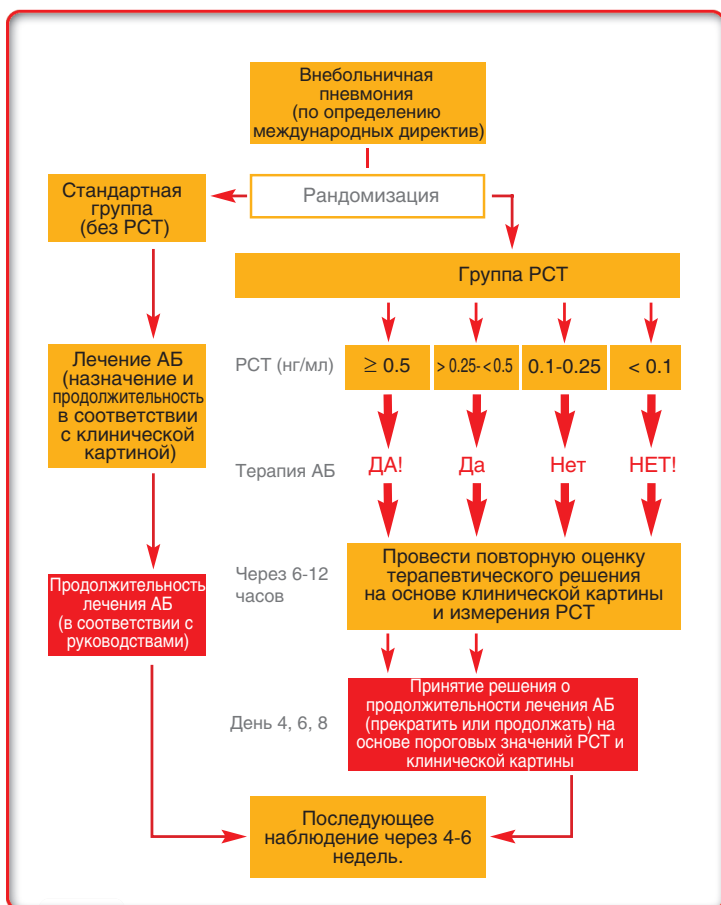


Рис.9а Алгоритм принятия решения на основе РСТ (схема международного исследования)

Таким образом, при переходе на терапию АБ на основе измерения РСТ, уровень РСТ регулярно контролируется. **Рекомендуется прекращать антибиотическую терапию при падении РСТ до уровней от 0,1 до 0,25 нг/мл.** Если уровень РСТ падает ниже 0,1 нг/мл, дальнейшее продолжение терапии АБ строго противопоказано (рис.9а)¹⁶.

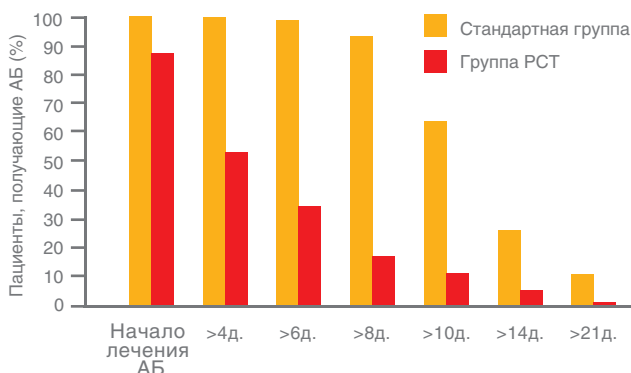


Рис.9b Применение антибиотиков на 0-21-й день, с и без определения уровня РСТ (группа РСТ n=151, стандартная группа n=151)

Рандомизированное исследование группы пациентов с внебольничной пневмонией показало, что применение РСТ в качестве определяющего показателя сократило продолжительность терапии АБ в среднем с 12 до 5 дней (см.рис.9b) без влияния на результат.¹⁶

Рандомизированное исследование группы пациентов с сепсисом из блока интенсивной терапии также показало, что применение РСТ в качестве определяющего показателя привело к значительному сокращению лечения АБ без очевидного ущерба.²¹

Медицинское и экономическое значение

Таким образом, включение РСТ в диагностику и алгоритмы лечения позволяет как **начинать лечение раньше**, так и **обеспечивать более целевое использование клинических и финансовых ресурсов за счет**:

- * **снижения расходов на антибиотики**
- * **сокращения числа дней лечения.**

Алгоритм принятия решения на основе РСТ позволяет адаптировать продолжительность терапии для клинической ситуации у каждого пациента с тем, чтобы лечение АБ проводилось в строгом соответствии с конкретными клиническими потребностями.



Интерпретация результатов

Здоровые пациенты: определение нормальных значений РСТ с помощью высокочувствительного метода показало, что нормальные значения находятся ниже 0,05 нг/мл.¹⁹

Концентрация РСТ в сыворотке повышается при клинически значимых бактериальных инфекциях и продолжает расти с ростом тяжести заболевания. Однако, ввиду индивидуальных различий иммунных реакций и в различных клинических

Диагноз системной бактериальной инфекции/сепсиса^{2,3}

Понятия ССВР, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок определены на согласительной конференции Американского общества грудных хирургов и Общества критической медицины.³

РСТ < 0,5 нг/мл

Системная инфекция (сепсис) маловероятна.

Локальная бактериальная инфекция возможна.

РСТ $\geq$ 0,5 и < 2 нг/мл

Системная инфекция (сепсис) возможна, но известны и другие состояния, вызывающие рост РСТ.*

РСТ $\geq$ 2 и < 10 нг/мл

Системная инфекция (сепсис) вероятна, если неизвестны другие причины*

РСТ $\geq$ 10 нг/мл

Значимая системная воспалительная реакция, почти исключительно по причине тяжелого бактериального сепсиса или септического шока.

Дифференциальный диагноз инфекций нижних дыхательных путей^{15,16,17}

РСТ < 0,1 нг/мл

РСТ $\geq$ 0,1 и < 0,25 нг/мл

РСТ $\geq$ 0,25 и < 0,5 нг/мл

РСТ $\geq$ 0,5 нг/мл



ситуациях, одинаковые очаги инфекции могут вызывать разные индивидуальные повышения концентрации РСТ. Поэтому клиницисты должны всегда использовать результаты определения РСТ в сочетании с другими лабораторными данными пациента и клиническими симптомами и толковать конкретные значения в контексте клинического состояния пациента.*

Референсные значения ниже приведены только как ориентировочные.

Критерии согласительной конференции Американского общества грудных хирургов

Низкий риск прогрессирования тяжелой системной инфекции (тяжелый сепсис)

Внимание! Уровень РСТ ниже 0,5 нг/мл не исключает инфекции, поскольку локализованные инфекции (без системных признаков) могут быть связаны с таким низким уровнем РСТ.

Кроме того, если РСТ измерен на очень ранней стадии бактериальной инфекции (обычно менее чем через 6 часов), значения могут быть все еще низкими.

В этом случае следует повторить определение РСТ через 6-24 часов.¹⁵

Умеренный риск прогрессирования до тяжелой системной инфекции (тяжелый сепсис). Пациент должен находиться под внимательным наблюдением как клинически, так и в отношении повторного измерения РСТ в пределах 6-24 часов.

Высокий риск прогрессирования до тяжелой системной инфекции (тяжелый сепсис).

Высокая вероятность тяжелого сепсиса или септического шока.

Указывает на отсутствие бактериальной инфекции. Применение антибиотиков строго противопоказано, даже при наличии снижения резерва легких в острой форме ХОБЛ.

Бактериальная инфекция маловероятна. Применение антибиотиков противопоказано.

Бактериальная инфекция возможна. Рекомендуется начать противомикробную терапию.

Предполагает наличие бактериальной инфекции. Настоятельно рекомендуется лечение антибиотиками.

Референсные значения РСТ у новорожденных¹⁹

Физиологически значения РСТ увеличиваются в течение первых двух дней жизни. Поэтому разные референсные значения применяются к детям после преждевременных родов и новорожденным детям (Таблица 2).^{22,25}

Референсный диапазон для первых двух дней жизни изменяется в течение нескольких часов (рис.10а). Однако даже в течение первых 48 часов жизни значения РСТ у новорожденных с ранней стадией сепсиса значительно выше, чем у здоровых новорожденных (рис.10б).

Начиная с третьего дня жизни к детям применяется референсный диапазон значений взрослых.

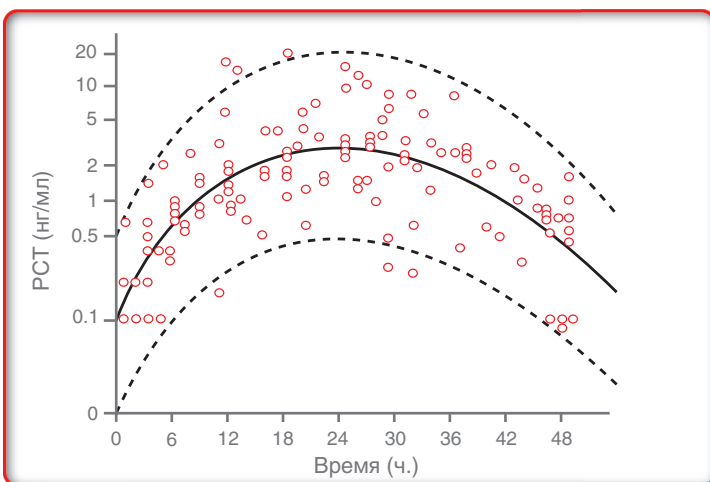


Рис.10а

Новорожденные с сепсисом

Показаны значения РСТ у новорожденных с симптомами сепсиса в течение первых 48 часов после рождения по результатам индивидуальных измерений. Сплошная линия показывает среднее геометрическое, а пунктирные — 95% референсный интервал у неинфицированной нормальной популяции.²³

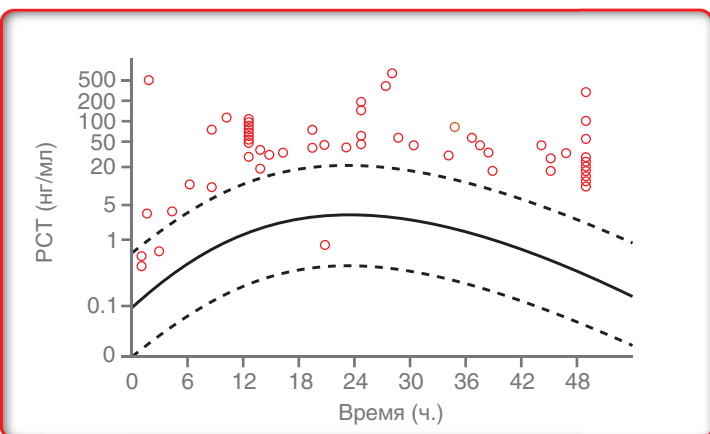


Рис.10б

Новорожденные с сепсисом

Показаны значения РСТ у новорожденных с симптомами сепсиса в течение первых 48 часов после рождения по результатам индивидуальных измерений. Сплошная линия показывает среднее геометрическое, а пунктирные — 95% референсный интервал у неинфицированной нормальной популяции.²³

Возраст в часах	РСТ (нг/мл)
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

Таблица 2: Нормальный диапазон у новорожденных (охватывает 95% всех измерений)

ОГРАНИЧЕНИЯ

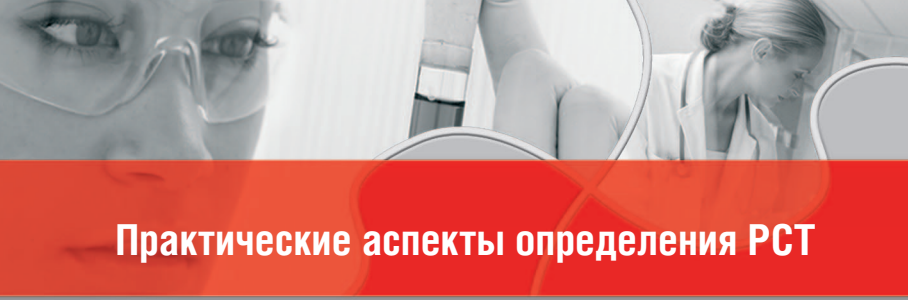
Повышение уровня РСТ не всегда может быть связано с системной бактериальной инфекцией.

В некоторых случаях РСТ может повышаться в ситуациях, не связанных с бактериальной инфекцией, например (это неполный перечень ситуаций):

- новорожденные в течение первых 48 часов жизни (физиологическое повышение)²² (см. нормированные значения в таблице 2 и на рис.10).
- первые дни после серьезной травмы, серьезного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, лечения антителами ОКТЗ и прочими лекарствами, стимулирующими выделение провоспалительных цитокинов.²⁴
- пациенты с инвазивными грибковыми инфекциями, острыми приступами малярии, вызванной плазмодием фальципарум.²⁴
- пациенты с продолжительным или тяжелым кардиогенным шоком, продолжительными тяжелыми аномалиями перфузии органов, мелкоклеточным раком легких, медуллярной С-клеточной карциномой щитовидной железы.²⁴

Низкое значение РСТ автоматически не исключает бактериальной инфекции.

Низкое значение РСТ может быть получено на ранней стадии течения инфекций, при локализованных инфекциях и при подостром эндокардите. Поэтому решающее значение имеют последующее наблюдение и повторное измерение РСТ при клиническом подозрении на инфекцию. Метод измерения РСТ должен выбираться в соответствии с клиническим применением (см.рис.11).



Практические аспекты определения РСТ

ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

Индукция и кинетика РСТ

Скорость увеличения после бактериальной инфекции

Время полувыведения *in vivo*

Контроль пациента с помощью РСТ

Частота измерений РСТ для контроля пациента

Интерпретация уровня РСТ во время **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА***, например, после хирургического снятия септического очага и/или начала антибиотической терапии.

Интерпретация уровня РСТ во время **МОНИТОРИНГА ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ* ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО РИСКА**, например, после обширного хирургического вмешательства или политравмы

Материал образца и стабильность

МАТЕРИАЛ ОБРАЗЦА для измерения РСТ

СТАБИЛЬНОСТЬ

Стабильность *in vitro*

При комнатной температуре

При – 20°C

Замораживание/оттаивание, 3 цикла

* Для контроля пациентов всегда должен использоваться один и тот же биологический материал



ОТВЕТЫ

РСТ увеличивается через 3 часа после начала бактериальной инфекции, достигая максимальных значений через 6-12 часов
Около 24 часов

Минимум один раз в день

Большое снижение ~ 50% концентрации РСТ в день в течение нескольких дней

< Указание на **УСПЕХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА** (хирургия, лечение антибиотиками)

Постоянно высокий или непрерывно растущий уровень РСТ

< Указание на **НЕКОНТРОЛИРУЕМЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС**, что дает основания пересмотреть терапевтическую стратегию.^{25,12,13,16,24}

Низкий уровень РСТ или значительное снижение первоначально увеличившегося уровня РСТ (например, после обширного хирургического вмешательства) в течение последующих дней на ~ 50% в день с достижением низких значений за пару дней

< **ИНФЕКЦИОННОГО ОСЛОЖНЕНИЯ НЕТ**

Постоянно повышенный уровень РСТ или недавно начавшееся повышение уровня РСТ

< **ИНФЕКЦИОННОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ**

Может быть использована **СЫВОРОТКА ИЛИ ПЛАЗМА ЧЕЛОВЕКА**.^{24*}

Значения РСТ, измеренные в образцах артериальной крови пациента ~ на 4% выше, чем в венозной крови²⁴

Имеющиеся форматы анализа пригодны для использования только с сывороткой и плазмой человека. Другие жидкости человеческого тела или пробы других видов не могут быть использованы.

РСТ очень стабилен *In vitro*, специальных требований к перемещению и хранению перед анализом нет.

Степень деградации ~ 2% в течение первых двух часов после отбора крови,

~ 10%- в течение первых 24 часов

Стабилен в течение 6 месяцев

< 2% потери РСТ в образце

Какое пороговое значение применить?

Компания bioMérieux поставляет быстрый количественный реагент**** РСТ для компактного автоматического иммуноанализатора VIDAS®. РСТ можно измерить в сыворотке или плазме. Результаты выдаются через 20 минут. **Выбор порогового значения зависит от клинической ситуации (рис.11)**

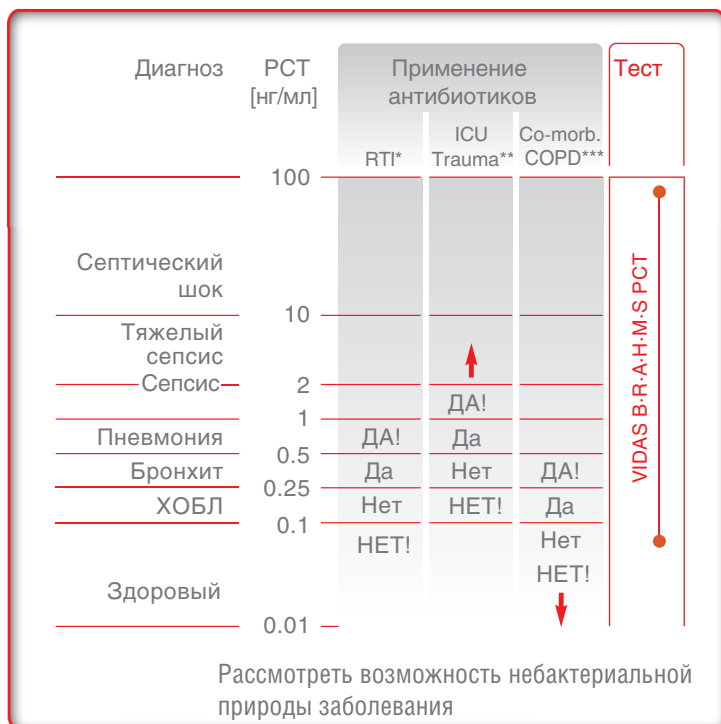


Рис.11

Применение реагента VIDAS BRAHMS PCT для различных клинических ситуаций (адаптировано из Christ-Crain&Müller²)

Пороговые значения для принятия клинических решений (например, решение о назначении и продолжительности антибиотикотерапии) **зависят от клинической ситуации**. Например, у пациентов с ХОБЛ и подозрением на инфекцию терапия АБ должна назначаться при более низком РСТ, чем у пациента с травмой без сопутствующего заболевания.

Решение о назначении или воздержании от АБ должно быть пересмотрено в течение последующих 6-24 часов на основе клинического состояния пациента и уровня РСТ. Эти значения должны также приниматься во внимание в процессе принятия решений относительно **продолжительности антибиотикотерапии**, а также клинического течения болезни.

*RTI – инфекции половой системы

**ICU Trauma – травма, отделение интенсивной терапии

***Co-morb COPD – сочетанная ХОБЛ

****реагент разработан совместно с B·R·A·H·M·S Aktiengesellschaft

Ссылки

1. Assicot M, Gendrel D, Garsin H, Raymond J, Guibaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341: 515-8.
2. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope or more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135: 451-60.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001/SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31: 1250-6.
5. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:396-402.
6. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. *Crit Care Med*. 2000;28:977-83. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit.
7. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17.
8. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:620-30.
9. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. 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.
10. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med*. 2006;34:2596-602.
11. Brunkhorst FM, Heinz U, Foryck ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24:888-9.
12. Stuber F. Lecture, 21st International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ISI-CEM), Brussels, 2001.
13. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gibert C, Chastre J. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:48-53.
14. Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, Lebon P, Brunet F, Raymond J, Gendrel D. Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr*. 2002;9:358-64.
15. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600-7.
16. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:84-93.
17. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131:9-19.
18. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-53.
19. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infections by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002;48: 263-70.
20. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, Bonfà A, Hubl W, Demant T, K ülpmann WR, Buchholz J, Schumann G. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. *Clin Chem Lab Med* 2004;42: 440-9.
21. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177: 498-505.
22. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26: 664-72.
23. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications and infection. *Clin Chem* 2003;49: 60-8. 24. Meisner M. Procalcitonin (PCT) – A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Thieme; Stuttgart, New York, 2000; ISBN 3-13-105503-0.
25. Falcoz PE, Laluc F, Toubin MM, Puyraveau M, Clement F, Mercier M, Chocron S, Etievent JP. Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27: 1074-8.

B · R · A · H · M · S



Protected by the following patents:

USA N° 5 639 617, N° 5 541 116; Europe N° 0 656 121, N° 0 559 853,
N° 0 880 702, N° 0 659 158; Germany N° 41 32 587, N° 42 30 032, N° 196 00 875;
Japan N° 257 796, N° 3 095 784; Australia N° 686 114, China N° ZL 93 1 18343X,
Russia N° 2 137 130, South Africa N° 93/6042

Решения для экстренной диагностики

Экстренная панель VIDAS



B R A H M S P C T

Бактериальная инфекция

VIDAS BRAHMS PCT

Ref 30 450

60 тестов

Венозная тромбозмболия

D-Dimer Exclusion™ II

Ref 30 445

60 тестов

Кардиомаркеры

Troponin I Ultra

Ref 30 448

60 тестов

Myoglobin

Ref 30 446

30 тестов

CK-MB

Ref 30 421

30 тестов

NT-proBNP

Ref 30 449

60 тестов

Digoxin

Ref 30 603

60 тестов

Информация, содержащаяся в данном буклете, носит рекомендательный характер, она не может считаться исчерпывающей.

Она ни в коей мере не налагает обязательств на фирму bioMérieux S.A. относительно поставленных диагнозов или назначенного хирургом лечения.

ООО «биоМерье Рус»

115114 Россия, Москва,

Ул. Дербеневская, д. 20 стр. 11

Тел.: +7 495 221 10 79

Факс: +7 495 221 10 79

www.biomerieux.com

www.biomerieux-russia.com

