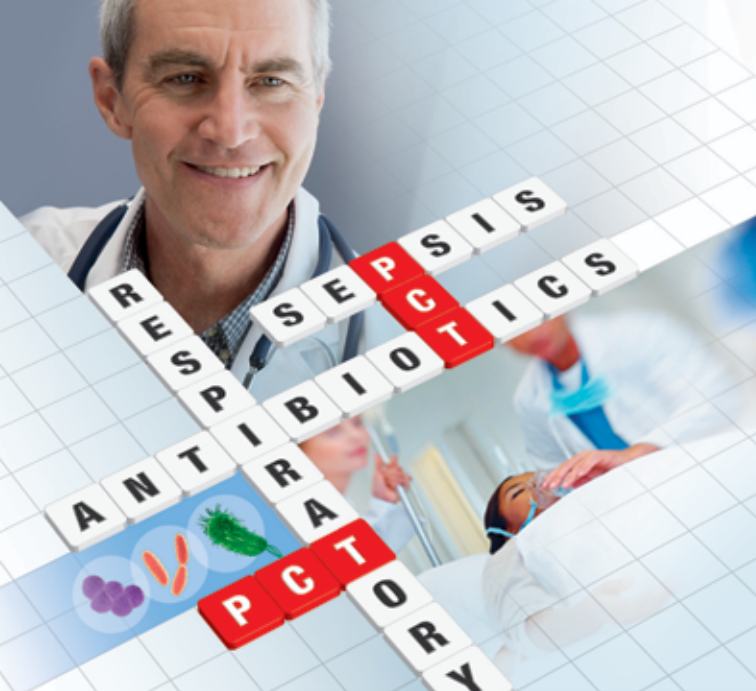


Клиническое руководство
по применению

ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

для диагностики и мониторинга
антибактериальной терапии



СОДЕРЖАНИЕ ДАННОГО БУКЛЕТА ПОДГОТОВИЛ:

**ФИЛИПП ШУТЦ, доктор медицины,
магистр в области здравоохранения**

Приват-доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней
Медицинский университет
Kantonsspital Aarau, Tellstrasse

Мы выражаем благодарность д-ру Шутцу за обмен ценными знаниями по практическому применению прокальцитонина в клинической практике и за его вклад в составление данного буклета.

ТАКЖЕ МЫ ХОТИМ ПОБЛАГОДАРИТЬ:

проф. Элейн Герве

Department of Pediatrics
Geneva University Hospitals (HUG),
Geneva, Switzerland

и

д-ра Андреаса Хона

Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Palliative Care and
Pain Medicine, BG University Hospital Bergmannsheil, Ruhr-University
Bochum, Bochum, Germany

за их вклад в главы данного буклета по педиатрии
и по хирургической реанимации, соответственно.

Предисловие

В последние годы расширяется применение прокальцитонина (ПКТ) в качестве биомаркера крови для более эффективного лечения пациентов с системными инфекционными заболеваниями и сепсисом.

В данном буклете, предназначенном для использования в качестве практического руководства, приводится обзор возможной пользы и ограничений, связанных с применением ПКТ в диагностике бактериальных инфекций, 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.

Брошюра предназначена для предоставления врачам информации о способах применения ПКТ в качестве биомаркера в различных клинических ситуациях.

- **РАЗДЕЛ 1.** В данном разделе обсуждаются доклинические данные о ПКТ, зависимость кинетики от времени и различные диагностические пороговые значения в зависимости от клинических условий.
- **РАЗДЕЛ 2.** Обсуждение диагностических и прогностических характеристик ПКТ с приведением примеров из клинических научных исследований.
- **РАЗДЕЛ 3.** Описывается применение ПКТ для контроля состояния пациентов и для принятия решения о назначении и продолжительности антибактериальной терапии при различных типах инфекций и в различных клинических условиях.
- **РАЗДЕЛ 4.** В разделе «Вопросы и ответы» обсуждаются некоторые дополнительные важные аспекты, связанные с применением ПКТ.

Philipp SCHUETZ, MD, MPH



Для удобства чтения и поиска информации ориентируйтесь на цветные блоки, которые выделяют основные тезисы каждого раздела.

Введение

Чрезмерное и неправильное применение антибиотиков представляет собой серьезную проблему для здравоохранения с точки зрения затрат на лечение, а также повышения риска появления резистентности микроорганизмов.

Развитие резистентности микроорганизмов и серьезная проблема, обусловленная инфекцией *Clostridium difficile*, требуют более эффективных действий для **снижения необоснованного и продолжительного применения антибиотиков** при самостоятельно проходящих небактериальных инфекциях и бактериальных инфекциях на стадии выздоровления. Для достижения этой цели срочно необходимы диагностические инструменты и биомаркеры, позволяющие проводить более эффективную оценку риска инфекции у пациента и его ответа на антибактериальную терапию.

Одним из таких биомаркеров в крови является прокальцитонин (ПКТ), который все чаще применяется в клинической практике для более эффективного ведения пациентов. При наличии бактериальной инфекции уровень ПКТ повышается в течение 4–6 часов. Затем его кинетика отражает степень тяжести инфекции. Уровень ПКТ снижается примерно на 50% в день при правильно проводимом лечении инфекции и адекватном ответе на антибиотики^[1].

На основании такой регуляции и кинетики во многих исследованиях подтверждается клиническая польза ПКТ в различных клинических условиях и при различных инфекциях. Было показано, что **ПКТ улучшает раннее выявление сепсиса и оценку степени риска**^[2]. В исследованиях по респираторным инфекциям было показано, что использование ПКТ для терапии приводило к **более целенаправленному применению антибиотиков** со снижением их применения на 30–70% в зависимости от клиники, а также к дополнительным выгодам, таким, как снижение риска развития побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков, снижение продолжительности пребывания в стационаре и уменьшение общих затрат благодаря экономии на антибиотиках^[3].

Тем не менее, определение ПКТ не является единственно нужным анализом и не заменяет тщательную клиническую оценку пациента или клиническую интуицию врача. При применении в составе тщательно разработанных клинических алгоритмов ПКТ обеспечивает получение **дополнительной полезной информации и помогает врачу принимать обоснованные клинические решения** в каждом конкретном случае. Как и при проведении других диагностических исследований, знание преимуществ и ограничений, связанных с ПКТ, лежит в основе безопасности и эффективности его применения в клинической практике^[4].



| | | |
|------------|--|-----------|
| I | ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ | 4 |
| 1. | Что такое прокальцитонин и где он вырабатывается? | 4 |
| 2. | Как регулируется выработка прокальцитонина на клеточном уровне? | 5 |
| 3. | Различные пороговые значения в разных клинических условиях | 7 |
| II | ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА | 8 |
| 1. | Влияние вирусных и различных типов бактериальных инфекций на уровень ПКТ | 8 |
| 2. | Диагностическая ценность прокальцитонина для раннего выявления сепсиса | 10 |
| 3. | Прогностическая ценность прокальцитонина в отделении неотложной помощи и ОИТ | 12 |
| 4. | Дифференциальная диагностика сердечной недостаточности и инфекционных заболеваний легких | 14 |
| 5. | Применение прокальцитонина в неонатологии и педиатрии | 15 |
| III | ИЗМЕРЕНИЕ ПКТ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О НАЗНАЧЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ | 18 |
| 1. | Применение прокальцитонина при первичной медицинской помощи | 18 |
| 2. | Применение прокальцитонина в отделениях неотложной помощи и в стационаре | 20 |
| ■ | Бронхит, обострение ХОБЛ в отделении неотложной помощи | 20 |
| ■ | Лечение внебольничной пневмонии в отделении неотложной помощи | 21 |
| 3. | Применение прокальцитонина в отделении реанимации | 24 |
| ■ | Лечение сепсиса в ОИТ | 24 |
| ■ | Лечение внебольничной пневмонии в ОИТ | 26 |
| ■ | Инфекционные осложнения у хирургических пациентов в ОИТ | 27 |
| IV | ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ | 30 |
| | РУКОВОДСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ | 34 |
| | ОСНОВАННЫЕ НА ПКТ АЛГОРИТМЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ | 38 |



ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1

Что такое прокальцитонин и где он вырабатывается?

Прокальцитонин (ПКТ) — это пептид-предшественник — или прогормон — зрелого гормона кальцитонина. ПКТ вырабатывается в различных тканях в ответ на бактериальные инфекции под непосредственным воздействием цитокинов^[5]. ПКТ обладает характерным кинетическим профилем^[6].

Цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-6 и фактор некроза опухоли (ФНО), характеризуются быстрым начальным пиковым нарастанием при инфекции, однако их уровни снижаются до нормы в течение нескольких часов. Высокая вариабельность уровня этих маркеров является значительной проблемой для их применения в клинической практике.

С другой стороны, **С-реактивный белок (СРБ)** характеризуется медленным нарастанием с достижением пиковой концентрации через 48–72 часа и последующим медленным снижением. СРБ обычно считается биомаркером воспаления, а не инфекции.

У взрослых пациентов уровень **ПКТ** быстро повышается в течение 4–6 часов после стимуляции и снижается примерно на 50% в день, если инфекция контролируется иммунной системой организма при поддержке эффективной антибактериальной терапией (**рис. 2**). Эти характеристики делают ПКТ ценным биомаркером для контроля состояния пациентов с системными инфекциями и сепсисом и для более обоснованного принятия решения о назначении и длительности антибактериальной терапии. Так как при инфекциях, не поддающихся лечению, не наблюдается быстрое снижение уровня ПКТ, мониторинг его значений имеет и прогностическую ценность.

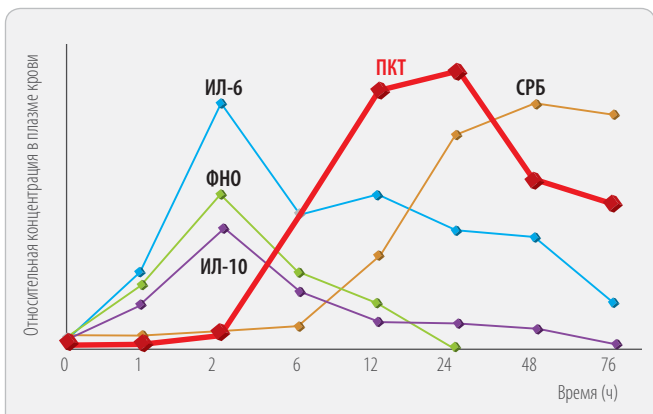


Рисунок 1. Профили кинетики различных биомаркеров бактериальной инфекции

По материалам Meisner M. Procalcitonin. Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. J. Lab. Med, 1999; 23: 263–272^[1].



Прокальцитонин имеет характерный кинетический профиль, позволяющий контролировать индивидуальный ответ пациента на проведение антибактериальной терапии.

2

Как регулируется выработка прокальцитонина на клеточном уровне?

Выработка ПКТ индуцируется в ответ на воздействие микробных токсинов и определенных бактериальных цитокинов, в частности, интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-6; он высвобождается в кровотоки, где можно провести его количественное определение (рис. 2).

И наоборот, выработка ПКТ подавляется определенными цитокинами, высвобождаемыми в ответ на вирусную инфекцию, в частности, интерфероном- γ (ИФН- γ). Селективный клеточный механизм делает ПКТ полезным диагностическим биомаркером, который является **более специфичным для диагностики бактериальных инфекций** в сравнении с другими маркерами воспаления (например, С-реактивным белком) и позволяет **отличить бактериальные инфекции от других воспалительных реакций или вирусных инфекций**.

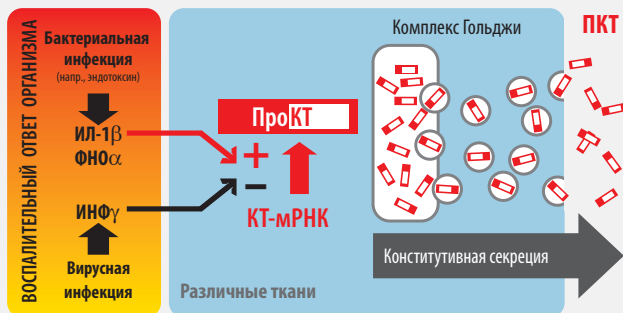


Рисунок 2. Схема процесса регуляции экспрессии гена CALС-I, которая приводит к выработке ПКТ в клетках в условиях сепсиса

По материалам Christ-Crain M et al. Swiss medical weekly, 2005, 135(31–32): 451–460^[7].

Про-КТ – прогормон кальцитонина. КТ-мРНК – матричная РНК кальцитонина.

Выработка прокальцитонина повышается при бактериальных, но не при вирусных инфекциях, что делает его более специфичным биомаркером для диагностики бактериальных инфекций.

Рисунок 3. Пороговые уровни ПКТ в зависимости от характера течения болезни.

По материалам Schuetz P et al. BMC Medicine, 2011; 9: 107^[4].

ПОДОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ характерно для пациентов, обычно наблюдаемых в палатах общего профиля или в отделении неотложной помощи без признаков тяжелой инфекции/сепсиса.

А. ПОДОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ

| | | | | |
|-------------------------|--|--|---------|----------------------------|
| БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ? | Низкий риск тяжелой бактериальной инфекции; следует рассмотреть вероятность наличия других заболеваний | Вероятно наличие бактериальной инфекции, если ПКТ > 0,25 и клиническая картина указывает на наличие инфекции | | |
| | КРАЙНЕ МАЛОВЕРЯТНО | МАЛОВЕРЯТНО | ВЕРЯТНО | ОЧЕНЬ ВЕРЯТНО |
| | 0 | 0,1 | 0,25 | 0,5 1 2 >10 ПКТ (нг/мл) |



3

Различные пороговые значения в разных клинических условиях

Вероятность наличия возбудителей тяжелых бактериальных инфекций коррелирует с повышением уровня циркулирующего ПКТ:

- чем выше уровень ПКТ, тем выше риск развития сепсиса у пациента на фоне бактериальной инфекции;
- чем выше уровень ПКТ, тем больше степень тяжести инфекционного процесса;
- чем ниже уровень ПКТ, тем ниже риск развития тяжелой бактериальной инфекции и тем выше вероятность наличия у пациента легкой вирусной инфекции.



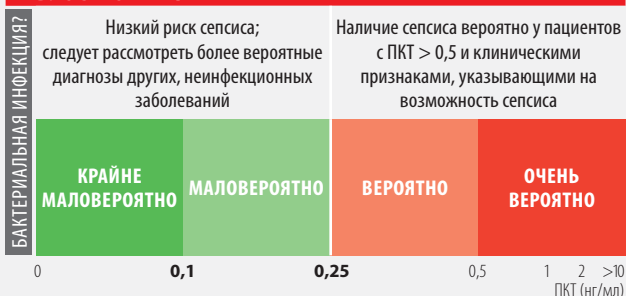
Для оптимальной эффективности анализа пороговые показатели уровня ПКТ должны соотноситься с характером течения заболевания у пациента (уровнем риска) и клинической ситуацией^[8].

У пациентов с подострым течением заболевания (рис. 3А), обычно пациентов с респираторными инфекциями, обращающихся к участковому терапевту или в отделение неотложной помощи (ОНП), пороговый уровень ПКТ, равный 0,25 нг/мл или 0,1 нг/мл, обладает очень высоким отрицательным прогностическим значением для исключения серьезной бактериальной инфекции. Более вероятно наличие вирусных инфекций, например, бронхита, или обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), индуцированного вирусом.

У пациентов с острым течением заболевания (рис. 3В), обычно у пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии (ОИТ), следует использовать пороговые значения ПКТ 0,5 нг/мл или 0,25 нг/мл. Уровни ПКТ ниже этих значений говорят об очень низкой вероятности развития тяжелых бактериальных инфекций и сепсиса и указывают на то, что следует рассмотреть вопрос о постановке другого диагноза, объясняющего медицинское состояние пациента.

ОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ наблюдается у пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии из-за тяжести заболевания.

В. ОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ





ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

1

Влияние вирусных и различных типов бактериальных инфекций на уровень ПКТ

Так как выработка ПКТ повышается преимущественно на фоне бактериальных инфекций, это позволяет провести дифференциальную диагностику между **вирусными и бактериальными инфекциями**. При респираторных инфекциях у пациентов с диагнозом «бронхит», который обычно вызывается вирусной инфекцией, уровень ПКТ остается низким (в нормальном диапазоне для здоровых людей). В то же время уровень ПКТ значительно повышается у пациентов с бактериальной пневмонией^[9].

Клинические исследования показали отсутствие дополнительных преимуществ от проведения антибактериальной терапии у пациентов с клиническими признаками респираторной инфекции и низким уровнем ПКТ в условиях отделения неотложной помощи^[10, 11]. Это указывает на то, что в данной популяции **низкий уровень ПКТ помогает исключить бактериальные инфекции**, для лечения которых требуется антибактериальная терапия.

Традиционные методы посева, например, посев крови, направлены на выявление и определение возбудителя. Это важно для определения характера резистентности и выбора антибиотика. Тем не менее, эти методы не дают информации об **ответе организма-хозяина** на инфекцию, который зависит от вирулентности микроорганизма и тяжести инфекции. С другой стороны, ПКТ отражает ответ пациента на инфекцию и, таким образом, косвенно характеризует степень выраженности и тяжесть инфекции. Благодаря доступности новых микробиологических методов для быстрого определения микроорганизмов с более высокой чувствительностью, **ПКТ может помочь повысить специфичность** данных методов за счет получения информации о степени тяжести и «значимости» результатов микробиологического посева у отдельных пациентов.



С этим согласуются данные о том, что ПКТ помогает дифференцировать настоящую инфекцию от контаминации у пациентов с наличием роста коагулазонегативных стафилококков в гемокультуре^[12].



ПКТ помогает дифференцировать вирусную и бактериальную инфекцию и обеспечивает правильную интерпретацию результатов микробиологического анализа.

ПКТ также дает дополнительную информацию об ответе организма на инфекцию.

ПКТ также может помочь точно **прогнозировать риск инфекции, сопровождающейся бактериемией, определенной по положительному результату посева крови**. Было показано, что ПКТ значительно повышается у пациентов с бактериемией на фоне внебольничной пневмонии (ВБП). В клиническом исследовании менее чем у 1% пациентов отмечался положительный результат посева крови, если начальный уровень ПКТ составлял $<0,25$ нг/мл, с повышением данного показателя до $>20\%$ у пациентов с уровнем ПКТ $> 2,5$ нг/мл^[13]. Тем не менее, вероятно, ПКТ не помогает точно определить тип бактериального микроорганизма. Действительно, в исследовании в Германии было выявлено, что высокий уровень ПКТ является надежным свидетельством бактериальной инфекции, хотя результаты не позволяли определить тип бактерий (грамположительные/грамотрицательные)^[14].



Прокальцитонин не заменяет микробиологические анализы. Он не позволяет определить тип микроорганизма или характер его резистентности.

Таким образом, ПКТ считается скорее **методом определения ответа пациента на инфекцию** и косвенно позволяет оценить степень выраженности и тяжесть инфекции. Он позволяет определить вероятность релевантной бактериальной инфекции, так как при повышении концентрации ПКТ повышается вероятность наличия релевантной серьезной бактериальной инфекции. И наоборот, если уровень ПКТ остается низким, то более вероятен другой диагноз.

2

Диагностическая ценность прокальцитонина для раннего выявления сепсиса

Всего в мире ежегодно отмечается 20–30 миллионов случаев сепсиса, при этом более 6 миллионов случаев наблюдается у новорожденных и в раннем детском возрасте, и показатель смертности от сепсиса остается неприемлемо высоким (от 30 до 60% больных с сепсисом умирает)^[15]. Кроме того, за последние 10 лет частота развития сепсиса заметно повышается — на 8–13% ежегодно — ввиду увеличения среднего возраста населения, развития резистентных и более вирулентных штаммов возбудителей, а также в развивающихся странах вследствие неправильного питания, низких санитарных норм, недостаточного доступа к вакцинам и отсутствия своевременного лечения^[16].

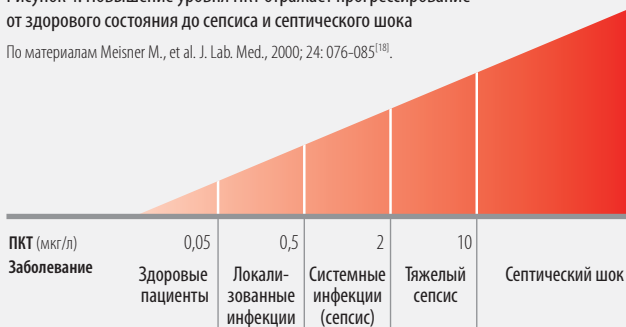
Основным принципом современного лечения сепсиса является **ранняя диагностика заболевания и раннее начало соответствующей антибактериальной терапии**, а также **инфузионная терапия**. Клинические признаки, например, критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью. Таким образом, биомаркеры крови (такие, как ПКТ), отражающие степень тяжести бактериальной инфекции, повышают эффективность ранней диагностики сепсиса^[2, 17].

Доказано, что ПКТ приносит наибольшую клиническую пользу, превосходящую стандартные клинические показатели и лабораторные исследования, в **ранней диагностике сепсиса**^[2]. Кроме того, было доказано, что его уровень коррелирует со степенью выраженности и тяжестью микробной инвазии. Таким образом, **ПКТ улучшает клиническое обследование пациентов с подозрением на сепсис**^[17].

В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ низкий уровень ПКТ (<0,25 нг/мл) у пациентов с клиническими признаками инфекции указывает на низкую вероятность положительного посева крови на наличие бактериальной инфекции и сепсиса^[4]. Обычно у пациентов с бактериальными инфекциями, приводящими к развитию сепсиса, уровень ПКТ составляет >0,5 нг/мл (рис. 4).

Рисунок 4. Повышение уровня ПКТ отражает прогрессирование от здорового состояния до сепсиса и септического шока

По материалам Meisner M., et al. J. Lab. Med., 2000; 24: 076–085^[18].





В УСЛОВИЯХ ОИТ и у пациентов с подозрением на сепсис или септический шок уровень ПКТ обычно составляет более 2 нг/мл, а уровень ПКТ < 0,5 нг/мл указывает на очень низкую вероятность сепсиса (высокая отрицательная прогностическая значимость)^[17] (рис. 5).

Таким образом, ПКТ улучшает **дифференциальную диагностику различных заболеваний**, проявления которых сходны с тяжелыми системными бактериальными инфекциями и сепсисом. См. новые определения сепсиса на странице 35.

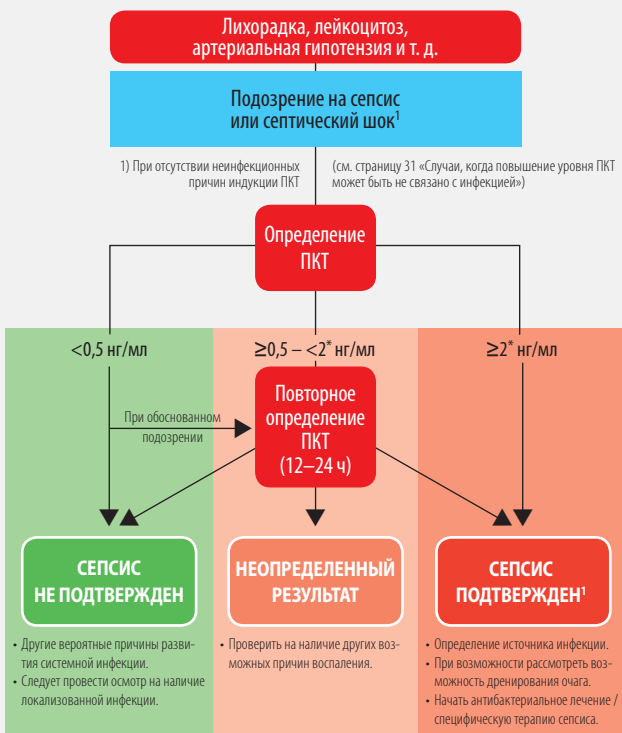


Прокальцитонин является наиболее многообещающим методом раннего выявления пациентов с риском сепсиса и бактериемии:

- **низкий уровень** прокальцитонина помогает исключить сепсис и сфокусировать внимание врачей на других заболеваниях;
- **высокий уровень** ПКТ подтверждает высокую вероятность наличия сепсиса.

Рисунок 5. Диагностика сепсиса с помощью ПКТ в условиях ОИТ

Источник: материал Thermo Fischer Scientific «Руководство по клиническому использованию прокальцитонина»



* Пороговое значение 2 нг/мл указано только с ориентировочной целью. Каждому клиническому отделению следует адаптировать его для конкретной популяции пациентов. (Пороговый уровень ПКТ может быть выше или ниже 2 нг/мл, в зависимости от состояния пациента, например, перенесенной обширной операции (выше) или нахождения в ОИТ (ниже)).

3 Прогностическая ценность прокальцитонина в отделении неотложной помощи и ОИТ

ПКТ обладает положительной прогностической ценностью, поскольку уровень коррелирует со степенью тяжести инфекции и, что более важно, снижение уровня ПКТ в течение 24–48 часов указывает на клиническое выздоровление и положительный исход для пациента.

Предлагается следующая схема интерпретации результатов оценки уровня ПКТ на основании клинических доказательств^[19]:

У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОСТРЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ:

- а) **низкий уровень ПКТ** указывает на низкий риск бактериальной этиологии заболевания и ВБП, а следовательно, низкий риск смертельного исхода;
- б) **высокий уровень ПКТ** указывает на высокий риск развития заболевания бактериальной этиологии и ВБП и, вероятно, более высокий риск смертельного исхода;

В ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ: уровень ПКТ < 0,1 нг/мл эффективно снижает вероятность смерти, обусловленной бактериальной инфекцией, и указывает на необходимость активного поиска других, небактериальных заболеваний;

ОЦЕНКА КИНЕТИКИ ПКТ ВО ВРЕМЕНИ более полезна у пациентов с умеренным или высоким риском, чем оценка его первичных значений (рис. 7). Отсутствие снижения уровня ПКТ при первичном мониторинге позволяет выявить пациентов, не отвечающих на терапию. Последнее заключение также согласуется с результатами исследований с участием пациентов ОИТ с сепсисом и вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП), показавшим, что **снижение уровня ПКТ со временем является более чувствительным прогностическим фактором исхода**, чем оценка исходного уровня ПКТ^[20–23].

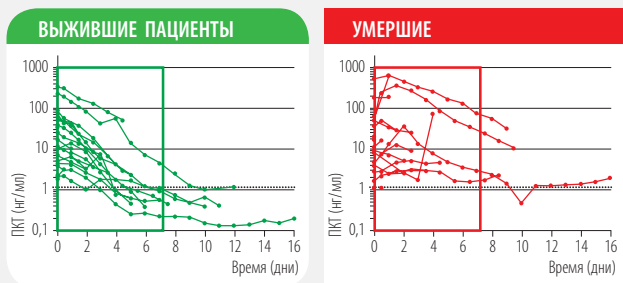


Рисунок 6. Ежедневные изменения уровней ПКТ во время госпитализации у пациентов, поступивших в ОИТ с сепсисом и септическим шоком, выживших или неживших

По материалам Harbarth S. et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001; 164: 396–402^[18].



Исследование по мониторингу уровня прокальцитонина при сепсисе (Procalcitonin Monitoring Sepsis Study, MOSES) позволило расширить применимость ПКТ в клинической практике. В этом исследовании ПКТ использовали для оценки ответа пациентов с сепсисом на лечение путем сравнения исходного уровня ПКТ с уровнем ПКТ, измеренным на 4-й день^[24]. Мониторинг динамики уровня ПКТ вместе с другими результатами лабораторных и клинических исследований позволяет оценить совокупный 28-дневный риск смертности у пациентов с сепсисом или септическим шоком, госпитализированных в ОИТ.

Основные результаты этого крупномасштабного многоцентрового исследования, проведенного в США, представлены ниже:

- изменение уровня ПКТ во времени улучшает прогнозирование совокупного 28-дневного риска смерти по любой причине у пациентов с диагностированным сепсисом или септическим шоком;
- у пациентов со снижением уровня ПКТ на <80% в течение первых 4 дней после диагностирования сепсиса или септического шока наблюдалось 2-кратное повышение риска смертельного исхода в сравнении с пациентами со снижением уровня ПКТ > 80%;
- исходный уровень ПКТ ($\leq 2,0$ или $> 2,0$ нг/мл) представляет важную дополнительную информацию о риске смертельного исхода при повторной оценке течения болезни у пациента с помощью измерений уровня ПКТ в последующие дни.



Наибольшую прогностическую ценность обеспечивает мониторинг уровня ПКТ в динамике, так как:

- у пациентов, отвечающих на антибактериальную терапию, отмечается снижение уровня ПКТ;
- отсутствие снижения может указывать на отсутствие эффекта от лечения.

4 Дифференциальная диагностика сердечной недостаточности и инфекционных заболеваний легких

Диагностика пневмонии может быть затруднена у пациентов с ранее существовавшим заболеванием паренхимы легких из-за исходных изменений на рентгенограмме. Диагностика вторичной пневмонии у пациентов, обращающихся с симптомами острой сердечной недостаточности, также затруднена из-за неспецифических проявлений на рентгене при наличии кардиогенного отека легких.

Исследование «BACH»^[25] с участием 1641 пациентов, поступавших в отделение неотложной помощи с одышкой, выявило, что оценка уровня ПКТ помогает постановке диагноза в сомнительных случаях, которые составляли 30% популяции пациентов. В действительности, **комбинация врачебной оценки вероятности пневмонии с измерением ПКТ позволила значительно повысить точность диагностики пневмонии у всех пациентов с одышкой.** Кроме того, у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и повышенной концентрацией ПКТ наблюдались менее благоприятные исходы при отсутствии антибактериальной терапии, в то время как у пациентов с низким уровнем ПКТ отмечались более благоприятные исходы, если им не назначалась антибактериальная терапия (рис. 7).

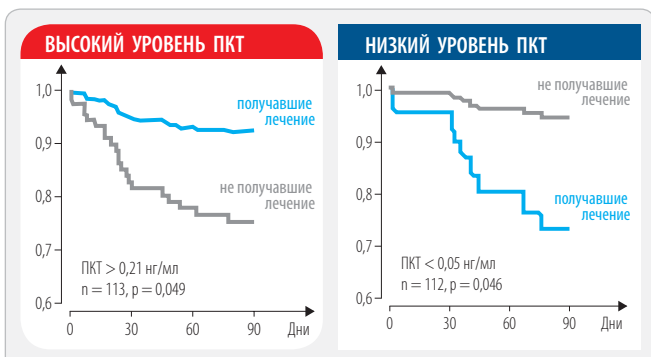


Рисунок 7. График Каплана–Мейера для антибактериальной терапии и смертности по любой причине в течение 90 дней у пациентов с острой сердечной недостаточностью и с разделением на подгруппы по квинтилям уровня прокальцитонина (ПКТ): ПКТ 0,21 нг/мл (максимальный квинтиль, P = 0,049) и 0,05 нг/мл (минимальный квинтиль, P = 0,046)

По материалам Maisel A. et al. Eur. J. Heart Fail., 2012; 14(3): 278–286^[25].

У пациентов с острой одышкой оценка ПКТ значимо повышает точность диагностики пневмонии, тем самым способствуя дифференциальной диагностике острой сердечной недостаточности и респираторной инфекции в сомнительных случаях.

5

Применение прокальцитонина в неонатологии и педиатрии

В популяции пациентов детского возраста ПКТ является очень полезным биомаркером, который **может помочь врачам** в сочетании с клиническими признаками в следующих случаях:

■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО И БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

Уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл в сочетании с высоким уровнем белка в ЦСЖ при правильно проведенной клинической оценке является чувствительным и специфичным маркером для выявления бактериального менингита^[26]. Данный подход/стратегия позволяет избежать ненужного назначения антибактериальных препаратов и уменьшить длительность пребывания в больнице детей с вирусным менингитом.

■ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ С ПОВЫШЕНИЕМ ТЕМПЕРАТУРЫ

ПКТ может помочь в диагностике острого пиелонефрита и прогнозировании почечного фиброза, так как уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл указывает на повреждение почек и существенно повышается у детей с фиброзом почек.

Уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл может наблюдаться при пузырно-мочеточниковом рефлюксе тяжелой степени (≥ 3) (ПМР)^[27].

■ ДИАГНОСТИКА ТЯЖЕЛЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ТБИ) У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ≥ 3 МЕСЯЦЕВ С ЛИХОРАДКОЙ НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА (ЛНГ).

Для проведения дифференциальной диагностики ТБИ и нетяжелых форм или вирусных инфекций у детей с ЛНГ был предложен пороговый уровень ПКТ 0,5 нг/мл.

Шкала оценки риска, лабораторная шкала, обеспечивающая комплексную оценку результатов анализа на СРБ, прокальцитонин и экспресс-анализ мочи с помощью тест-полоски также считаются полезными инструментами при прогнозировании ТБИ^[28].

■ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ

Повышение уровня ПКТ и СРБ в совокупности с положительным анализом на пневмококковый антиген в моче являются надежными прогностическими факторами пневмококковой пневмонии^[29].

■ РУКОВОДСТВО ПО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В рандомизированном контролируемом исследовании Baer et al. показали, что, хотя мониторинг на основании ПКТ не снижал первичную частоту назначения антибактериальной терапии, он снижал уровень применения антибиотиков у детей и подростков с инфекциями нижних дыхательных путей за счет уменьшения продолжительности антибактериальной терапии почти на 2 дня (4,5 дня в группе с мониторингом ПКТ в сравнении с 6,3 дня в контрольной группе)^{30]}. Этот эффект был наиболее выражен у пациентов с пневмонией (9,1 дня в группе с мониторингом ПКТ в сравнении с 5,7 дня в контрольной группе).

В Индии исследование с участием пациентов детского ОИТ показало, что измерение ПКТ помогало исключить диагноз «сепсис» и ограничить применение антибиотиков. Результаты однократного измерения ПКТ позволили снизить дозу антибиотиков у 7,7% пациентов, а 21% пациентов не потребовалось усиление антибактериальной терапии (пороговое значение <2 нг/мл)^{31]}.

Более того, в другом рандомизированном исследовании по применению антибиотиков у новорожденных использование контроля ПКТ с пороговым значением 0,25 нг/мл для определения необходимости начала и продолжения антибактериальной терапии значимо снижало применение антибиотиков у детей почти на 50% без развития вредных эффектов^{32]}.

■ НОВОРОЖДЕННЫЕ

Нормальные концентрации ПКТ для новорожденных составляют <0,05 нг/мл. У новорожденных уровень ПКТ физиологически повышен и изменяется в зависимости от возраста (часов после рождения) в течение первых двух дней (табл. 1)^{33]}.

| ВОЗРАСТ (часы) | ПКТ (нг/мл) |
|----------------|-------------|
| 0–6 | 2 |
| 6–12 | 8 |
| 12–18 | 15 |
| 18–30 | 21 |
| 30–36 | 15 |
| 36–42 | 8 |
| 42–48 | 2 |

Таблица 1. Уровни ПКТ у новорожденных

Источник Chiesa et al. Clin. Chim. Acta, 2011; 412 (11–12): 1053–1059^{33]}.



Уровень ПКТ в сыворотке на момент поступления обеспечивает очень высокую точность диагностики ($AUC = 0,87$) неонатального сепсиса^[34]. Применение алгоритма лечения, основанного на ПКТ, позволяет сократить длительность антибактериальной терапии новорожденных с подозрением на ранний неонатальный сепсис^[32].

В крупномасштабном проспективном исследовании среди новорожденных было показано, что ПКТ является наилучшим маркером для выявления бактериемии и бактериального менингита у новорожденных с лихорадкой в возрасте от 7 дней до 3 месяцев^[35].

Повышение **концентрации ПКТ в пуповинной крови** было описано как фактор повышенного риска смертельного исхода у недоношенных новорожденных^[36]. Lencot et al. оценили диагностическую ценность алгоритма, основанного на мониторинге ПКТ в пуповинной крови у новорожденных с подозрением на ранний неонатальный сепсис (РНС)^[37]. Применение данного алгоритма обеспечивало значимое снижение частоты взятия анализов крови и назначения антибиотиков и подтвердило, что он является безопасной альтернативой существующему в настоящее время стандарту лечения. Результаты исследования показали, что ПКТ является новым и эффективным маркером для неонатологов при лечении новорожденных с подозрением на РНС, хотя эти результаты должны быть подтверждены в многоцентровом валидационном исследовании.



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.



ИЗМЕРЕНИЕ ПКТ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О НАЗНАЧЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

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 небактериальной природы и бактериальных инфекций на стадии выздоровления.

Было 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**^[3, 8].

1 Применение прокальцитонина при первичной медицинской помощи

Дифференциальная диагностика инфекций вирусного или бактериального происхождения у пациентов с подострым заболеванием с симптомами инфекций верхних или нижних дыхательных путей при оказании первичной медицинской помощи остается сложной задачей.

Основанная на ПКТ стратегия управления антибактериальной терапией обеспечивает два различных эффекта:

- улучшение способности врача исключить или подтвердить бактериальную инфекцию и
- подтверждение для пациента того, что антибиотики ему не нужны.

Результаты рандомизированных исследований с участием более 1000 пациентов продемонстрировали снижение применения антибиотиков более чем на 60% при применении ПКТ для принятия решения о назначении антибиотиков в условиях первичной медицинской помощи (**рис. 8**)^[3].

Важно, что при этом не повышался риск смертельного исхода, рецидива или неудачного лечения, а время выздоровления в обеих группах было одинаковым.



На основании этих данных:

- у пациентов с исходной низкой вероятностью развития бактериальной инфекции однократное измерение уровня ПКТ с пороговым значением $<0,25$ нг/мл или $<0,1$ нг/мл является безопасным методом для исключения бактериальной инфекции и, следовательно, позволяет принять решение не начинать антибактериальную терапию (рис. 9)^[8];
- для всех пациентов с ухудшением течения заболевания следует рассмотреть клинический контроль с повторным измерением уровня ПКТ в течение 6–24 часов;
- если уровень ПКТ $>0,25$ нг/мл, и в особенности $>0,5$ нг/мл, это указывает на вероятность развития бактериальной инфекции, и врачам следует рассмотреть назначение дополнительных диагностических исследований, антибактериальной терапии и более тщательный контроль за состоянием пациента.

Снижение применения АБ на 65%

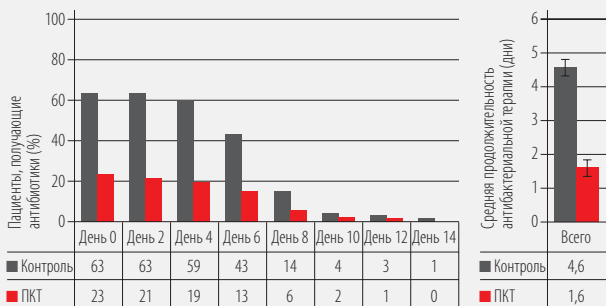


Рисунок 8. Применение антибиотиков в условиях общей практики с контролем уровня ПКТ (красный цвет) и без контроля уровня ПКТ (серый цвет)

По материалам Schuetz P. et al. Clin. Infect. Dis., 2012; 55(5): 651–662^[3].

При контроле уровня ПКТ средняя продолжительность лечения пациентов составляла 1,6 дня в сравнении с 4,6 дня в контрольной группе, что показывает сокращение времени воздействия антибиотиков более чем на 60% (рис. 8).



Рисунок 9. Предложенный алгоритм интерпретации значений ПКТ для назначения антибактериальной терапии **ПРИ ИНФЕКЦИЯХ С ПОДОСТРЫМ ТЕЧЕНИЕМ** (низкий риск) в условиях общей практики и в отделении неотложной помощи

По материалам Schuetz P. et al. Arch. Intern. Med., 2011; 171: 1322–1331^[8].

Оценка на момент поступления

| Результат анализа на ПКТ (нг/мл) | <0,1 | 0,1 – <0,25 | 0,25 – <0,5 | ≥0,5 |
|---|---|------------------|--|----------------------------|
| Рекомендации по применению антибиотиков | Категорически не рекомендуется | Не рекомендуется | Рекомендуется | Настоятельно рекомендуется |
| Алгоритм неприменим | Следует рассмотреть необходимость применения антибиотиков при нестабильном состоянии пациента, явных признаках пневмонии, если пациент относится к группе высокого риска (ХОБЛ, III–IV стадия по GOLD) или при необходимости госпитализации | | | |
| Контроль / другие комментарии | Контрольное наблюдение необходимо, только если симптомы сохраняются, и клиническое состояние не улучшается через 1–2 дня; следует рассмотреть необходимость назначения антибиотиков при повышении уровня ПКТ > 0,25 нг/мл | | Проведение повторной клинической оценки по необходимости | |



У пациентов с подострыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей при первичном приеме исходный уровень ПКТ помогает исключить бактериальную инфекцию и, таким образом, исключить необходимость эмпирической антибактериальной терапии.

2

Применение прокальцитонина в отделениях неотложной помощи и в стационаре

■ БРОНХИТ, ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Бронхит и обострение ХОБЛ являются в большинстве случаев проявлениями вирусной инфекции. Тем не менее, пациентам продолжают часто необоснованно назначать антибиотики, так как на основании клинических данных сложно исключить бактериальную этиологию заболевания.

Исследования по оценке протоколов лечения с контролем уровня ПКТ у таких пациентов показали, что у пациентов со стабильным клиническим состоянием, получающих лечение в отделении неотложной помощи или госпитализированных, **назначение антибактериальной терапии** должно



быть основано на **клинической картине заболевания и уровне ПКТ $> 0,25$ нг/мл.**

Если **уровень ПКТ остается низким, можно не назначать антибиотики** и провести повторную оценку клинического состояния пациента без угрозы безопасности. Если пациент клинически стабилен, следует рассмотреть альтернативный диагноз; у пациентов в нестабильном состоянии можно рассмотреть применение антибиотиков. Если в течение короткого контрольного периода (6–12 часов) состояние пациента не улучшается, рекомендуется повторная оценка клинических симптомов и повторное измерение ПКТ (рис. 11, стр. 23).

Данный принцип был изучен в различных исследованиях с участием более 1000 пациентов с бронхитом и обострениями ХОБЛ^[3]. Эти исследования показали, что **необоснованное назначение антибиотиков было снижено на 50% у пациентов с бронхитом и на 65% у пациентов с ХОБЛ**, при этом отмечались одинаковые исходы по выживаемости, риску перевода в ОИТ или развитию специфических осложнений заболевания, рецидиву инфекции и восстановлению функций легких (ОФВ1).

▶ Пациентам с бронхитом и обострением ХОБЛ и с низким уровнем ПКТ при отсутствии другого доминирующего заболевания не требуется назначение антибактериальной терапии.

▶ Пациентам с тяжелой ХОБЛ все же может потребоваться начальная терапия при остром течении.

■ ЛЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Наибольшее количество клинических данных об использовании ПКТ для принятия решений о назначении антибактериальной терапии получено в рандомизированных исследованиях по рациональному применению антибиотиков с участием более 2000 пациентов с внебольничной пневмонией (ВБП)^[3].

По результатам данных исследований при **уровне ПКТ $> 0,25$ нг/мл** следует немедленно **назначать антибиотики**, так как **вероятна бактериальная инфекция**. При доступности теста на ПКТ в течение 1–2 часов после поступления решению о начале антибактериальной терапии может помочь исходный уровень ПКТ. В других ситуациях, когда анализ на ПКТ может запоздать, начало антибактериальной терапии должно быть основано на клинических проявлениях заболевания с последующим решением об отмене антибиотиков в зависимости от уровня ПКТ. У пациентов, которым была начата антибактериальная терапия, контроль ПКТ следует проводить каждые 2 дня для мониторинга эффективности лечения. **Можно безопасно отменять антибактериальную терапию, если у пациента наблюдаются признаки клинического выздоровления, а уровень ПКТ снижается до $< 0,25$ нг/мл (или, по меньшей мере, на 80–90% от максимального значения).**

Разработка таких протоколов привела к **существенному 40% снижению длительности применения антибиотиков** без отрицательного влияния на исход болезни и без повышения риска рецидива инфекций (рис. 10).



Значительно повышенные уровни ПКТ в такой ситуации указывают на более высокую вероятность инфекции с бактериемией и говорят о том, что инфекция более серьезна, чем можно было ожидать на основании клинических признаков и симптомов.

Снижение применения АБ на 37%

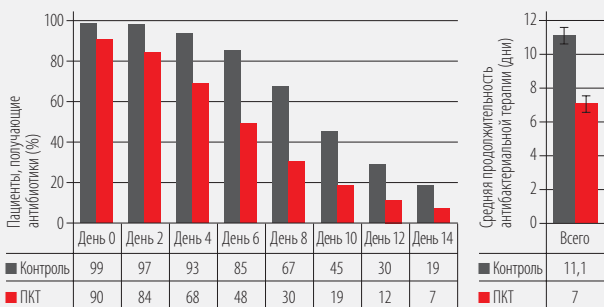


Рисунок 10. Применение антибиотиков у пациентов с ВБП с контролем уровня ПКТ (красный цвет) и без контроля уровня ПКТ (серый цвет)

По материалам Schuetz P. et al. Clin. Infect. Dis., 2012; 55: 651–662^[3].



При мониторинге ПКТ средняя продолжительность лечения пациентов составляла 7 дней в сравнении с 11,1 дня в контрольной группе, т. е. длительность воздействия антибиотиков сокращалась более чем на 40% (рис. 10).

У пациентов с подозрением на пневмонию на основании наличия инфильтратов стабильный уровень ПКТ (в течение 24–48 часов) $<0,1$ нг/мл или от 0,1 нг/мл до $<0,25$ нг/мл указывает на отсутствие типичной бактериальной инфекции. В этом случае врачам следует решить вопрос о проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, например, эмболией легочной артерии, острой сердечной недостаточностью (ОСН), облитерирующим бронхолитом с организующейся пневмонией (ОБОП), пневмоцистной пневмонией, вызванной *Pneumocystis jiroveci* (ПП), и вирусной пневмонией. Следует также рассмотреть диагноз «грипп», в особенности в сезон гриппа.

Если исходно антибиотики не назначались, ПКТ следует повторно измерить через 6–24 часа. Если уровень ПКТ составляет $<0,25$ нг/мл, но по симптомам или по результатам микробиологических исследований все еще высока вероятность бактериальной инфекции, можно рассмотреть антибактериальную терапию, особенно у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. Если при повторном измерении ПКТ остается низким, то следует рассмотреть вопрос о раннем прекращении антибактериальной терапии, а также о проведении активных диагностических манипуляций для выявления других этиологических факторов (рис. 11)^[8].



Рисунок 11. Предложенный алгоритм интерпретации значений ПКТ для определения необходимости назначения антибактериальной терапии **ПРИ ИНФЕКЦИЯХ С ПОДОСТРЫМ ТЕЧЕНИЕМ** (т. е. умеренный риск) в условиях стационара и отделения неотложной помощи

По материалам Schuetz P. et al. Arch. Intern. Med., 2011; 171(15): 1322–1331^[8].

Оценка при поступлении

| Результат анализа на ПКТ (нг/мл) | <0,1 | 0,1 – <0,25 | 0,25 – <0,5 | ≥0,5 |
|--|---|------------------|---|----------------------------|
| Рекомендации по проведению антибактериальной терапии | Категорически не рекомендуется | Не рекомендуется | Рекомендуется | Настоятельно рекомендуется |
| Алгоритм неприменим | Рассмотрите другие возможные диагнозы или назначение антибактериальной терапии при нестабильном клиническом состоянии пациента, высоком риске развития нежелательных исходов (ИТП (индекс тяжести пневмонии) IV–V, иммуносупрессия) или при наличии явных признаков бактериальной природы заболевания | | | |
| Контроль / другие комментарии | Следует провести повторную оценку состояния пациента и повторно измерить уровень ПКТ через 6–12 часов при отсутствии улучшения клинического состояния | | Повторную оценку уровня ПКТ следует проводить каждые 2–3 дня для решения вопроса о раннем прекращении антибактериальной терапии | |

Контрольная оценка каждые 2–3 дня

| Результат анализа на ПКТ (нг/мл) | <0,1 | 0,1 – <0,25 | 0,25 – <0,5 | ≥0,50 |
|---|---|------------------------------|--|---|
| Рекомендации по применению антибиотиков | Настоятельно рекомендуется отмена терапии | Рекомендуется отмена терапии | Не рекомендуется отмена терапии | Категорически не рекомендуется отмена терапии |
| Алгоритм неприменим | Рассмотреть вопрос о продолжении антибактериальной терапии у пациентов в нестабильном состоянии | | | |
| Контроль / другие комментарии | Проведение повторной клинической оценки по необходимости | | Следует считать лечение неэффективным, если уровень ПКТ не снижается в достаточной степени | |

Мониторинг уровня ПКТ при внебольничной пневмонии (ВБП) позволяет сократить продолжительность лечения. Таким образом, стратегия лечения с контролем ПКТ имеет важное клиническое и эпидемиологическое значение: помогает предотвратить развитие резистентности бактерий и снизить риск перекрестного заражения, а также сократить стоимость лечения^[38].



3

Применение прокальцитонина в отделении реанимации

■ ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА В ОИТ

Исследование по прекращению антибактериальной терапии на основании уровня прокальцитонина (SAPS), опубликованное в 2016 г., является крупнейшим рандомизированным интервенционным многоцентровым исследованием, проведенным на данный момент, по оценке пользы мониторинга ПКТ в качестве руководства по антибактериальной терапии у взрослых критически больных пациентов.

Исследование показало, что низкая концентрация ПКТ позволяет врачам досрочно прекратить антибактериальную терапию у пациентов с исходным подозрением на инфекцию, тем самым способствуя улучшению диагностики и лечения, что лежит в основе рационального применения антибиотиков.

Важно, что лечение под контролем уровня ПКТ привело к **снижению смертности к 28-му дню с 27 до 21%**, которое было устойчивым в течение длительного контрольного периода — дольше 1 года^[39].

В недавнем литературном обзоре Carr et al. оценивали преимущества применения ПКТ в различных условиях ОИТ в качестве руководства для своевременной отмены антибактериальной терапии и снижения стоимости лечения^[40].

В обзоре было обнаружено, что **уровень ПКТ $\geq 2,0$ нг/мл является наиболее чувствительным и специфичным показателем сепсиса**, и что **уровень ПКТ $< 0,5$ нг/мл является безопасным для отмены антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом в ОИТ**.

Данный обзор также подтверждает эффективность применения алгоритмов лечения с контролем уровня ПКТ, например, рекомендованных Schuetz et al.^[8]

■ У пациента с **симптомами системного воспалительного ответа и исходным уровнем ПКТ $< 0,5$ нг/мл** маловероятна инфекционная этиология ССВО, поэтому **можно отменить антибактериальную терапию раньше**^[40]. В этом случае следует рассматривать другие диагнозы, включая вирусную этиологию.

■ 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**^[40].

Правильной стратегией лечения таких пациентов является тщательное клиническое обследование и периодический контроль (каждые 1–2 дня) уровня ПКТ после начала антибактериальной терапии^[8] (рис. 12).



- 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^[8, 40].
- Если уровень ПКТ не снижается примерно на 50% каждые 1–2 дня, лечение следует считать неэффективным, и рекомендуется повторная оценка состояния пациента^[8].

Рисунок 12. Предложенный алгоритм интерпретации значений ПКТ для назначения антибактериальной терапии **ПРИ ИНФЕКЦИЯХ С ОСТРЫМ ТЕЧЕНИЕМ** (т. е. высокий риск; сепсис) в условиях отделения интенсивной терапии

По материалам Schuetz P et al. Arch. Intern. Med., 2011; 171(15): 1322–1331^[8].

Оценка на момент поступления

| Результат анализа на ПКТ (нг/мл) | $<0,25$ | $0,25 - <0,5$ | $0,5 - <1,0$ | $\geq 1,0$ |
|---|---|------------------|---|----------------------------|
| Рекомендации по применению антибиотиков | Категорически не рекомендуется | Не рекомендуется | Рекомендуется | Настоятельно рекомендуется |
| Алгоритм неприменим | Эмпирическая терапия рекомендуется всем пациентам с клиническими признаками инфекции | | | |
| Контроль / другие комментарии | Следует рассмотреть возможность альтернативного диагноза, провести повторную оценку состояния пациента и определять уровень ПКТ раз в 2 дня | | Следует повторять оценку состояния пациента и определять уровень ПКТ раз в 2 дня для принятия решения о прекращении антибактериальной терапии | |

Контрольная оценка каждые 1–2 дня

| Результат анализа на ПКТ (нг/мл) | $<0,25$ или снижение на $>90\%$ | $0,25 - <0,5$ или снижение на $\geq 80\%$ | $0,5$ и снижение на $<80\%$ | $\geq 1,0$ и повышение ПКТ |
|---|---|--|--|--|
| Рекомендации по применению антибиотиков | Настоятельно рекомендуется отмена антибактериальной терапии | Рекомендуется отмена антибактериальной терапии | Не рекомендуется отмена антибактериальной терапии | Настоятельно не рекомендуется отмена антибактериальной терапии |
| Алгоритм неприменим | Следует рассмотреть вопрос о продолжении антибактериальной терапии у пациентов в нестабильном состоянии | | | |
| Контроль / другие комментарии | Повторное клиническое обследование по необходимости | | Следует считать лечение неэффективным, если уровень ПКТ не снижается в достаточной степени | |



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 приводило к **снижению общего применения антибиотиков и снижению продолжительности антибактериальной терапии**^[40].

В клинических исследованиях с участием более 500 пациентов терапевтических и хирургических ОИТ применение таких протоколов позволило **снизить продолжительность антибактериальной терапии с медианы 12 до медианы 8 дней** без изменения исходов, а в некоторых исследованиях — **снизить продолжительность пребывания в ОИТ**^[3].



Исходно низкий уровень ПКТ указывает на большую вероятность наличия других, неинфекционных заболеваний. Мониторинг уровня ПКТ позволяет врачам безопасно уменьшить продолжительность лечения.

Тем не менее, у пациентов с сепсисом в отделении интенсивной терапии следует всегда рассматривать вопрос о проведении эмпирической антибактериальной терапии.

■ ЛЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ОИТ

Необоснованное избыточное применение антибактериальных препаратов в ОИТ у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), можно значительно снизить, если антибиотики назначать только пациентам с истинной внебольничной сопутствующей инфекцией дыхательных путей (ВИДП).

Было показано, что прокальцитонин является полезным маркером для исключения гриппа у пациентов с пневмонией в ОИТ. Недавно проведенное исследование (Rodríguez et al.) показало, что уровень ПКТ в сыворотке пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии с подтвержденным гриппом А (H1N1) без признаков шока, являлся точным прогностическим фактором для исключения ВИДП ($<6\%$)^[41].

Кроме того, в данном исследовании было выявлено, что **ПКТ позволяет определить состояние более точно, чем оценка уровня СРБ**, который все еще остается стандартным биомаркером, используемым во многих ОИТ.



■ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ

У пациентов с подозрением на инфекционное заболевание в послеоперационном периоде после обширного хирургического вмешательства или травмы контроль биомаркеров, например ПКТ, может быть затруднительным, так как уровень **биомаркеров** может отражать цитокиновый ответ на травму, и необязательно указывает на наличие сопутствующей инфекции. В этом случае динамика изменения уровня биомаркера имеет более важное значение, чем первичная послеоперационная оценка, как в случае ПКТ.

- **У пациентов после операции** уровень ПКТ немедленно повышается в ответ на операционный стресс, но при отсутствии осложнений должно наблюдаться быстрое его снижение (на 50% каждые 2 дня).
- **Если уровень ПКТ продолжает нарастать** через 24 часа или уменьшается медленно, — то, вероятно, послеоперационный период осложнился инфекцией (рис. 13)^[42].

Таким образом, контроль уровня ПКТ в послеоперационном периоде дает врачам ценную информацию.

Результаты исследований указывают на то, что оценка уровня ПКТ помогает провести дифференциальную диагностику инфекционных и неинфекционных причин развития лихорадки после ортопедических операций^[43].

- Резкое повышение уровня ПКТ через 3–4 дня после операции или травмы может быть признаком развития **вторичной бактериальной инфекции**.
- Если после операции было начато лечение антибиотиками на основании клинического подозрения на инфекцию, то контроль уровня ПКТ способствует **ранней отмене антибактериальной терапии** у пациентов с благоприятным клиническим ответом на лечение и снижением уровня ПКТ^[44].



Мониторинг уровня ПКТ в послеоперационном периоде способствует раннему выявлению осложнений и помогает определить продолжительность антибактериальной терапии.

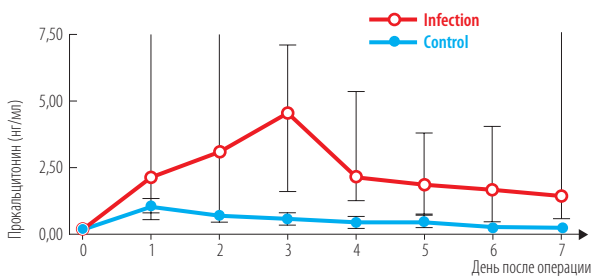


Рисунок 13. Сравнение динамики изменения уровня ПКТ у пациентов с осложнениями (инфекции) и без осложнений в послеоперационном периоде

По материалам Jebali M.A. et al. *Anesthesiology*, 2007; 107: 232–238^[42].





ПРИМЕР. Значение контроля уровня ПКТ у пациентов в послеоперационном периоде

Принятие решения о проведении повторной лапаротомии после вторичного перитонита является затруднительным, но **раннее купирование персистирующего очага инфекции в брюшной полости имеет решающее значение**. Раннее выявление персистирующей или рецидивирующей инфекции исключительно на основании клинических показателей или по контролю биомаркеров воспаления, например, С-реактивного белка, ограничено в течение первых 48 часов после операции из-за перекрестного влияния операционной травмы, анестезии и необходимости проведения искусственной вентиляции легких, седации и обезболивания.

Клинические исследования показали, что **мониторинг уровня ПКТ** в данной ситуации **улучшает оценку риска**, так как у пациентов с успешной хирургической ликвидацией очага инфекции во время первичной лапаротомии отмечалось значимое снижение уровня ПКТ в сыворотке. При этом у пациентов с персистирующим очагом инфекции уровень ПКТ в сыворотке не снижался.

Было предложено использовать соотношение уровней ПКТ в 1-й и 2-й дни $>1,03$ в качестве параметра, достоверно указывающего на неэффективное устранение септического очага^[45].



ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

1 Существует ли международный стандарт для измерения прокальцитонина?

В настоящее время существует много различных способов определения прокальцитонина (ПКТ). Все тесты BRAHMS PCT™ соответствуют высочайшим международным требованиям стандартов качества, в них использованы оригинальные исходные материалы, производимые компанией BRAHMS GmbH, они калибруются собственными стандартными реагентами и обеспечивают превосходную корреляцию и согласованность результатов при установленных клинических пороговых значениях. При проведении мониторинга состояния пациента рекомендуется применять один и тот же метод количественного определения ПКТ.

2 Возможны ли случаи, когда высокий уровень прокальцитонина наблюдается при отсутствии бактерий или результат анализа является ложно низким при наличии бактериальной инфекции?

- **Неспецифическое повышение уровня ПКТ** при отсутствии бактериальной инфекции может наблюдаться в тяжелых стрессовых ситуациях, например после тяжелой травмы, кардиогенного шока или операции. В этих случаях обычно наблюдается небольшое повышение уровня ПКТ с быстрым снижением при последующих измерениях.
- И наоборот, **ложно низкие результаты анализа на ПКТ** обычно наблюдаются на ранних этапах инфекционного процесса или при локализованных инфекциях (например, эмпиема), при этом часто наблюдается повышение его уровня при последующих измерениях. В таких случаях небольшое повышение уровня ПКТ уже может указывать на наличие сопутствующей инфекции. Таким образом, **необходимы высокочувствительные методы измерения ПКТ**, так как они могут выявлять даже небольшие изменения при очень низких концентрациях, что повышает чувствительность анализа и, тем самым, безопасность пациента.



Оценка уровня ПКТ должна быть включена в алгоритмы лечения и использоваться в сочетании с тщательным клиническим обследованием пациента.

ОГРАНИЧЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ПКТ не всегда связан с системной бактериальной инфекцией

Было описано несколько ситуаций, при которых может наблюдаться повышение уровня ПКТ по причинам, не связанным с присутствием бактериального возбудителя. К ним относятся, помимо прочих:

- новорожденные младше 48 часов (физиологическое повышение)^[46];
- острый респираторный дистресс-синдром;
- первый день после перенесенной серьезной травмы, обширного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, лечения антителами ОКТЗ и другими препаратами, стимулирующими выработку провоспалительных цитокинов^[47];
- инвазивные грибковые инфекции или обострения, вызванные *Plasmodium falciparum*^[47];
- длительный или тяжелый кардиогенный шок, длительные тяжелые нарушения перфузии органов, мелкоклеточный рак легкого, медуллярная С-клеточная карцинома щитовидной железы^[47].

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ПКТ автоматически не исключает наличие бактериальной инфекции

Низкий уровень ПКТ может наблюдаться на ранних стадиях развития инфекционного процесса, при локализованных инфекциях и подостром эндокардите. Следовательно, необходим контроль и повторная оценка уровня ПКТ при наличии клинических признаков или сохранении симптомов инфекционного заболевания.

3 Какова ценность определения прокальцитонина у пациентов с ослабленным иммунитетом?

Для оценки применимости теста на ПКТ у пациентов с фебрильной нейтропенией было проведено несколько исследований. В ходе систематического обзора было отобрано 30 статей по данной теме. В результате обзора был сделан вывод, что ПКТ обладал диагностической и прогностической ценностью у пациентов с фебрильной нейтропенией, но, учитывая различия между группами пациентов и качеством проведения исследований, необходимо дальнейшее изучение^[48].

В связи с этим важно то, что выработка ПКТ не подавляется кортикостероидами и не зависит от лейкоцитов. В результате исследования с участием 102 реанимационных пациентов с системными инфекциями было обнаружено, что у пациентов, получавших системные кортикостероиды

(преднизон, 20–1500 мг/сутки, парентерально), отмечалось значимое снижение уровня СРБ и ИЛ-6, но уровни ПКТ были сходны с уровнями у пациентов, не получавших такого лечения^[49].

Эти наблюдения были подтверждены у здоровых добровольцев мужского пола, которым вводили различные дозы преднизолона до 30 мг/сутки до индукции сепсисоподобного синдрома с помощью инъекций липополисахарида (ЛПС) *Escherichia coli*^[50]. В то время как для других биомаркеров наблюдалось значимое дозозависимое подавление, для ПКТ ингибирования не наблюдалось.

Обсервационные исследования указывают, что ПКТ может улучшать диагностику заболеваний у пациентов с иммуносупрессией, и что кортикостероиды не влияют на уровень ПКТ.

4 Является ли определение уровня ПКТ экономически эффективным?

Важным вопросом при внедрении нового диагностического метода являются затраты на его проведение и его потенциал по сокращению других медицинских затрат.

Результаты нескольких исследований показали, что **измерение ПКТ экономически оправдано в отделении интенсивной терапии (ОИТ), если оно используется как ориентир для назначения антибиотиков**, из-за высокой стоимости антибиотиков для критически больных пациентов^[51, 52].

Недавно проведенное фармакоэкономическое исследование по оценке антибиотикотерапии под контролем уровня ПКТ у пациентов с острыми респираторными инфекциями (ОРИ), основанное на метаанализе данных каждого пациента, показало существенную экономию в стандартных условиях лечения в США^[53]. В результате исследования был сделан вывод, что лечение под контролем ПКТ обеспечивало чистые сбережения от 73 326 долларов США в ОИТ до >5 миллионов долларов США в амбулаторных условиях и в отделении неотложной помощи, **а в целом экономия составила 6 миллионов долларов США при отсутствии отрицательного влияния на исходы лечения.**

Следует учитывать также вторичные затраты, вызванные побочными эффектами и развитием резистентности к антибиотикам. Эти эффекты обнаруживаются не только на уровне пациента, но и на уровне популяции.

Кроме того, лечение сепсиса очень дорогостоящее. В одном отчете за 2015 г. было подтверждено, что сепсис характеризуется наибольшей частотой повторной госпитализации в течение 30 дней после поступления. Это жизнеугрожающее и часто плохо выявляемое состояние также является наиболее дорогостоящим диагнозом, для которого характерны повторные поступления в клинику, которые обходятся в 3,1 миллиарда долларов США в год^[54].



Таким образом, экономически эффективные диагностические решения могут вносить значимый вклад в снижение затрат на лечение сепсиса.

Экономические преимущества использования ПКТ включают снижение применения антибиотиков и риска развития побочных эффектов, снижение продолжительности госпитализации и частоты появления мультирезистентных штаммов бактерий.

5 Применение в других сферах

■ ПКТ И ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

В нескольких исследованиях была показана потенциальная клиническая значимость ПКТ для прогнозирования инвазивных грибковых инфекций^[55,56]. ПКТ характеризуется высокой отрицательной прогностической значимостью для выявления инфекций, вызванных *Candida spp.*, и, возможно, может применяться в качестве полезного диагностического инструмента для исключения грибковых инфекций у пациентов с сепсисом, ограничивая необоснованное применение противогрибковых средств. Тем не менее, эти свойства следует изучить в дополнительных обширных интервенционных исследованиях.

■ ПКТ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Высокий уровень ПКТ и повышение (или отсутствие понижения) с течением времени может четко указывать на наличие бактериальной инфекции у пациентов на гемодиализе^[57]. Данное исследование показало, что уровень ПКТ следует определить до проведения гемодиализа с рекомендованным пороговым значением 0,5 нг/мл для данной популяции. Тем не менее, следует провести более обширные клинические валидационные исследования этого нового применения ПКТ.

■ ПКТ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Клиническое исследование, проведенное Long et al., с 12-месячным контрольным периодом, показало, что стратегия лечения с контролем по уровню ПКТ позволяет снизить длительность применения антибиотиков у пациентов с тяжелыми обострениями астмы без явного вреда здоровью^[58]. Учитывая распространенность астмы и продолжительность заболевания, снижение частоты назначения антибиотиков при обострениях может привести к снижению частоты развития побочных эффектов и снизить стоимость лечения, а также обеспечить профилактику развития антибиотикорезистентности бактерий, особенно в странах с избыточным применением антибиотиков. Для подтверждения данных результатов необходимо проведение дополнительных обширных многоцентровых исследований.

РУКОВОДСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании опубликованных данных недавно были разработаны международные рекомендации с использованием принципа контроля уровня ПКТ для подтверждения или исключения тяжелых бактериальных инфекций, контроля состояния пациентов и принятия решения о назначении антибиотиков.

■ Третье издание **Руководств в рамках кампании «Пережить сепсис» (SSC)**, опубликованное в 2012 г., указывает на то, что низкий уровень ПКТ позволяет исключить инфекцию у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). В Руководствах указано, что «низкий уровень прокальцитонина является указанием для врача о необходимости отмены эмпирически назначенных антибиотиков при отсутствии признаков инфекции (степень 2С) ...»^[59]. В 2015 г. **Комплексы мероприятий SSC** были пересмотрены в связи с получением новых доказательств относительно применения центральных венозных катетеров в 6-часовом комплексе^[60].

■ **Рекомендации Европейского респираторного общества от 2012 г.** подчеркивают, что ПКТ следует применять для контроля антибактериальной терапии у пациентов. В частности, в них указывается, что «... биомаркеры помогают определить продолжительность лечения благодаря применению заранее определенных правил по прекращению лечения антибиотиками. Было доказано, что такие правила действуют даже в наиболее тяжелых случаях, в том числе при пневмонии с септическим шоком, и даже если врачам разрешается не соблюдать правила прекращения препаратов»^[61].

■ **Руководства Немецкого общества сепсиса от 2011 г.** рекомендуют применять ПКТ для подтверждения или исключения системной инфекции у пациентов, поступающих с подозрением на сепсис, так как в исследованиях неоднократно подтверждалось, что низкие уровни ПКТ позволяют надежно исключить сепсис с высокой отрицательной прогностической значимостью, в то время как высокие уровни ПКТ говорят в пользу наличия инфекции/сепсиса^[62].

■ **Руководства Медицинской ассоциации Бразилии, 2011 г.,** по лечению тяжелого сепсиса и септического шока рекомендуют применять алгоритмы лечения с контролем ПКТ для назначения и уменьшения продолжительности антибактериальной терапии в данной популяции^[63].

■ Также **Рекомендации по лечению сепсиса и действиям в отделении неотложной помощи в Швеции, США, Китае, Испании и Ирландии** включают указания по контролю ПКТ^[64–67]. В 2008 г. **Американская коллегия реаниматологов и Американское общество по лечению инфекционных болезней** дополнили свои рекомендации по обследованию взрослых пациентов в критическом состоянии с впервые выявленной лихорадкой и включили ПКТ как более чувствительный тест для раннего выявления бактериальных инфекций и сепсиса у пациентов в течение первого дня в ОИТ^[64]. **Испанские рекомендации от 2007 г.** подчеркивают важность применения биомаркеров для ранней диагностики сепсиса, и включают высокий уровень ПКТ в плазме крови в перечень признаков и симптомов для диагностики сепсиса^[65]. **Ирландские рекомендации от 2014 г.** включают ПКТ в качестве маркера воспаления в перечень диагностических критериев сепсиса^[67].

НОВЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Третьи международные согласованные определения сепсиса и септического шока (сепсис-3). Singer et al. JAMA. 2016; 315(8): 801–810^[68].

■ В 2016 г. были опубликованы новые определения сепсиса и септического шока. Кроме того, было исключено упоминание о системном респираторном воспалительном синдроме (СРВС), так как он не был признан достаточно чувствительным или специфичным, а термин «тяжелый сепсис» был признан излишним.

■ Теперь **сепсис** определяется как **угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная дисрегулированным ответом организма на инфекцию.**

Дисфункция органов может характеризоваться повышением баллов Динамической оценки органной недостаточности [сепсис-ассоциированной] (SOFA) на 2 пункта или выше, что сопровождается повышением внутрибольничной смертности более чем на 10% (табл. 2).

■ **Септический шок** определяется как **подтип сепсиса, при котором выраженные циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения обуславливают еще большее, чем только при сепсисе, повышение риска смерти.**

Пациентам с септическим шоком может понадобиться назначение вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления на уровне не менее 65 мм рт. ст. и сывороточного лактата более 2 ммоль/л (> 18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии. Эта комбинация связана с повышением внутрибольничной смертности более чем на 40%.

■ **Новая шкала оценки клинических симптомов у постели больного – быстрая шкала SOFA (qSOFA)** была разработана для быстрого выявления пациентов с риском развития сепсиса вне ЛПУ, в отделении неотложной помощи или в общих отделениях (рис. 14).

Можно быстро прогнозировать неблагоприятные исходы, типичные для сепсиса, у взрослых пациентов с подозрением на инфекцию, если у них отмечается хотя бы **2 из следующих клинических критериев:**

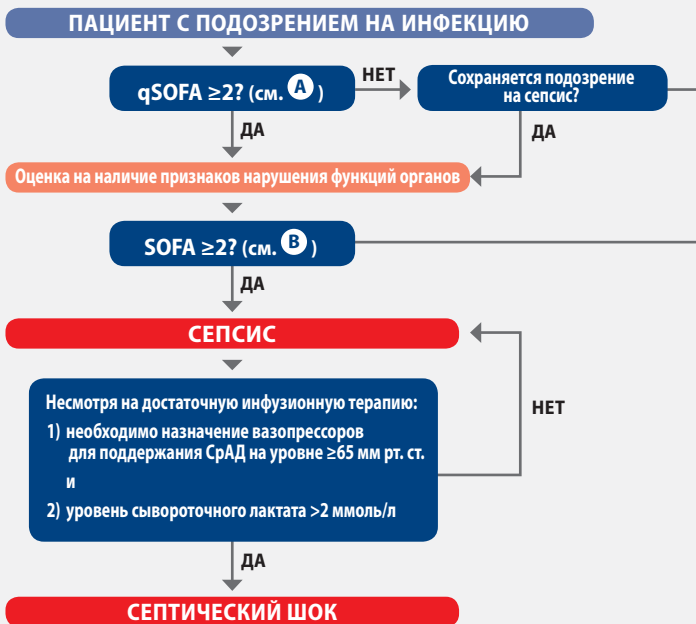
- частота дыхания > 22 в минуту;
- нарушение сознания;
- систолическое артериальное давление <100 мм рт. ст.

Таблица 2. БАЛЛ по шкале SOFA

| СИСТЕМА | 0 | 1 |
|--|----------------------|----------------------|
| ДЫХАНИЕ | | |
| PaO ₂ /FIO ₂ , мм рт.ст. (кПа) | ≥400 (53,3) | <400 (53,3) |
| СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ | | |
| Тромбоциты, ×10 ³ /мкл | ≥150 | <150 |
| ПЕЧЕНЬ | | |
| Билирубин, мг/дл (мкмоль/л) | <1,2 (20) | 1,2–1,9 (2–32) |
| СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА | | |
| | СрАД ≥ 70 мм рт. ст. | СрАД < 70 мм рт. ст. |
| ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА | | |
| Оценка по шкале комы Глазго ^c | 15 | 13–14 |
| ПОЧКИ | | |
| Креатинин мг/дл (мкмоль/л) | <1,2 (110) | 1,2–1,9 (110–170) |
| Диурез, мл/сутки | | |

Сокращения: FIO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; СрАД – среднее артериальное давление; PaO₂ – парциальное давление кислорода.

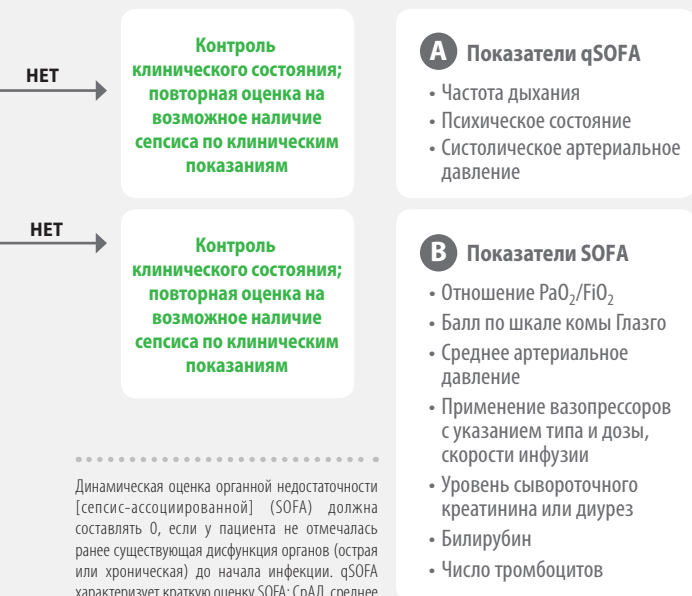
Рисунок 14. Практическое применение клинических критериев по выявлению пациентов с сепсисом и септическим шоком



БАЛЛ

| 2 | 3 | 4 |
|---|--|---|
| <300 (40) | <200 (26,7) на искусственной вентиляции легких | <100 (13,3) на искусственной вентиляции легких |
| <100 | <50 | <20 |
| 2,0–5,9 (33–101) | 6,0–11,9 (102–204) | >12,0 (204) |
| Дофамин < 5 или добутамин (в любой дозе) ^b | Дофамин 5,1–15 или адреналин ≤0,1 или норадреналин ≤0,1 ^a | Dopamine > 15 или адреналин >0,1 или норадреналин >0,1 ^a |
| 10–12 | 6–9 | <6 |
| 2,0–3,4 (171–299) | 3,5–4,9 (300–440) | >5,0 (440) |
| | <500 | <200 |

^a По материалам Vincent et al.^[27]. ^b Дозы катехоламинов представлены в виде мкг/кг/мин в течение не менее 1 часа.
^c Оценка по шкале комы Глазго 3–15; более высокие баллы характеризуют лучшее сохранение неврологических функций.



Динамическая оценка органной недостаточности [сепсис-ассоциированной] (SOFA) должна составлять 0, если у пациента не отмечалась ранее существующая дисфункция органов (острая или хроническая) до начала инфекции. qSOFA характеризует краткую оценку SOFA; СрАД, среднее артериальное давление.

ОСНОВАННЫЕ НА ПКТ АЛГОРИТМЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

На следующих страницах вы найдете руководство для **НАЧАЛА, ПРОДОЛЖЕНИЯ** или **ПРЕКРАЩЕНИЯ** антибиотикотерапии (АБТ) у пациентов с ИНДП или селсином. **ВАЖНО:** результат теста на ПКТ не заменяет клинической оценки и решения. Ограничения теста см. на стр. 27.

Алгоритм принятия решения о **НАЧАЛЕ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ** на основании уровня прокальцитонина (ПКТ) у пациентов с подозрением на инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП)* **НИЗКОГО** или **УМЕРЕННОГО РИСКА**

Источник: Schuetz P. et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. Arch. Intern. Med., 2011; 171: 1322–1331.



Данные об уровне ПКТ не заменяют клиническую оценку и анализ

ИНДП НИЗКОГО РИСКА:

Первичная помощь / Приемное отделение
Нетяжелые инфекционные заболевания внепеченочного происхождения (острый бронхит, обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или астмы)

ИНДП УМЕРЕННОГО РИСКА:

Стационар / Приемное отделение
Умеренно тяжелые легочные инфекции

ИНДП ВЫСОКОГО РИСКА:

Отделение интенсивной терапии
Тяжелые легочные инфекции (с высоким риском смерти)

У ПАЦИЕНТА НАБЛЮДАЮТСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ИНДП



ПРОВЕДИТЕ КЛИНИЧЕСКУЮ ОЦЕНКУ



Проведите тест на ПКТ

Уровень ПКТ
при поступлении (нг/мл)

<0,1

0,1 – <0,25

0,25 – <0,5

≥0.5

Решение о НАЧАЛЕ АБТ

АБТ
КАТЕГОРИЧЕСКИ
НЕ РЕКОМЕНДОВАНА

АБТ
НЕ РЕКОМЕНДОВАНА

АБТ
РЕКОМЕНДОВАНА

АБТ
НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДОВАНА

Условия изменения решения

РАССМОТРЕТЬ ВОЗМОЖНОСТЬ АБТ, ЕСЛИ ПАЦИЕНТ
КЛИНИЧЕСКИ НЕСТАБИЛЕН, С СЕРЬЕЗНЫМ ПОДОЗРЕНИЕМ
НА ПНЕВМОНИЮ ИЛИ ИНДП ВЫСОКОГО РИСКА

Комментарии
при последующем наблюдении

ПРИОТСУТВИИ КЛИНИЧЕСКОГО УЛУЧШЕНИЯ РЕКОМЕНДОВАНА
ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА
КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

Повторите тест на ПКТ

ПАЦИЕНТЫ С НИЗКИМ РИСКОМ: повторите тест
на ПКТ через 1–2 дня. **ПАЦИЕНТЫ С УМЕРЕННЫМ
РИСКОМ:** повторите тест на ПКТ через 6–12 часов

ПОВТОРЯЙТЕ ТЕСТ НА ПКТ КАЖДЫЕ 2–3 ДНЯ
РАССМОТРИТЕ БОЛЕЕ РАННЕЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ АБТ

СМОТРИТЕ НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРОДОЛЖЕНИЮ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЮ АБТ

Основанный на ПКТ алгоритм принятия решения о **ПРОДОЛЖЕНИИ** или **ПРЕКРАЩЕНИИ** АБТ для пациентов с ИНДП* **НИЗКОГО** или **УМЕРЕННОГО РИСКА**

Источник: Schuetz P. et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. Arch. Intern. Med., 2011; 171: 1322–1331.



Данные об уровне ПКТ не заменяют клиническую оценку и анализ

ИНДП НИЗКОГО РИСКА:

Первичная помощь / Приемное отделение

Нетяжелые инфекционные заболевания внелегочного происхождения (острый бронхит, обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или астмы)

ИНДП УМЕРЕННОГО РИСКА:

Стационар/ Приемное отделение

Умеренно тяжелые легочные инфекции

ИНДП ВЫСОКОГО РИСКА:

Отделение интенсивной терапии

Тяжелые легочные инфекции (с высоким риском смерти)

ПАЦИЕНТ С ИНДП, ПОЛУЧАЮЩИЙ АБТ

Повторите тест на ПКТ



Результат теста на ПКТ при последующем наблюдении
(нг/л/мл)

<0,1

0,1 – <0,25

0,25 – <0,5

≥0,5



Решение о **ПРОДОЛЖЕНИИ**
или **ПРЕКРАЩЕНИИ**
ТЕРАПИИ
АНТИБИОТИКАМИ



Условия изменения решения



Комментарии при
последующем наблюдении



Повторите тест на ПКТ

НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДОВАНО
ПРЕКРАЩЕНИЕ АБТ
при клиническом улучшении

РЕКОМЕНДОВАНО
ПРЕКРАЩЕНИЕ АБТ
при клиническом улучшении

РЕКОМЕНДОВАНО
ПРОДОЛЖЕНИЕ АБТ

НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДОВАНО
ПРОДОЛЖЕНИЕ АБТ

ПРОДОЛЖИТЬ АБТ, ЕСЛИ ПАЦИЕНТ КЛИНИЧЕСКИ
НЕСТАБИЛЕН, С СЕРЬЕЗНЫМ ПОДОЗРЕНИЕМ
НА ПНЕВМОНИЮ ИЛИ ИНДП ВЫСОКОГО РИСКА

ПРИ ОТСУТСТВИИ КЛИНИЧЕСКОГО УЛУЧШЕНИЯ РЕКОМЕНДОВАНА
ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА
КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

ПАЦИЕНТЫ С НИЗКИМ РИСКОМ: повторите тест
на ПКТ через 1–2 дня. **ПАЦИЕНТЫ С УМЕРЕННЫМ**
РИСКОМ: повторите тест на ПКТ через 6–12 часов

ПАЦИЕНТЫ С УМЕРЕННЫМ РИСКОМ:
ПОВТОРЯТЬ ТЕСТ НА ПКТ КАЖДЫЕ 2–3 ДНЯ

ПРИ СОХРАНЕНИИ ВЫСОКОГО УРОВНЯ ПКТ,
ВЕРОЯТНО, ЛЕЧЕНИЕ НЕЭФФЕКТИВНО

 **ДЕЙСТВИЯ ВОПРОСИ:** ПКТ-АЛГОРИТМЫ: ПАЦИЕНТЫ С ИНДП и НИЗКИМ РИСКОМ

Рассмотрите применение антибиотиков при нестабильном состоянии пациента, явных признаках пневмонии, высоком риске (ХОБЛ, II–IV стадия по GOLD) или необходимости госпитализации.

 **ДЕЙСТВИЯ ВОПРОСИ:** ПКТ-АЛГОРИТМЫ: ПАЦИЕНТЫ С ИНДП и УМЕРЕННЫМ РИСКОМ

Рассмотрите альтернативный диагноз или антибиотик, если пациент клинически нестабилен, имеет высокий риск нежелательного исхода (СТП IV–V, иммуносупрессия), выраженные признаки бактериальной инфекции или нуждается в госпитализации. Следует рассмотреть вопрос о ПРОДОЛЖЕНИИ АБТ у пациентов в нестабильном состоянии.

* ХОБЛ: Хроническая обструктивная болезнь легких


GOLD: Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких

ИНДП: Инфекция нижних дыхательных путей

ИПТ: Индекс тяжести пневмонии

Основанный на ПКТ алгоритм принятия решения о **НАЧАЛЕ АБТ** у пациентов с подозрением на **СЕПСИС** в **ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**^{1, 2, 3}

По материалам: Bouadma L. et al. Lancet 20101 and Schuetz P. et al. Arch. Intern. Med., 20112 with recommendations to consider antibiotic treatment to maximize patient safety.2,3
Ссылки: 1. Bouadma L. et al. Lancet 2010; 375: 463–474. ■ 2. Schuetz P. et al. Arch Intern Med. 2011; 171: 1322–1331. ■ 3. Dellinger R.P. et al. Crit. Care Med., 2013; 41: 580–637.

 **Данные об уровне ПКТ не заменяют клиническую оценку и анализ**

ПАЦИЕНТ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ СЕПСИСА

ПРОВЕДИТЕ КЛИНИЧЕСКУЮ ОЦЕНКУ

 **ПРИ СЕРЬЕЗНОМ ПОДОЗРЕНИИ НА СЕПСИС НЕМЕДЛЕННО НАЧНИТЕ ЭМПИРИЧЕСКУЮ АБТ**

Проведите тест на ПКТ

<0,25

0,25 – <0,5

0,5 – <1,0

≥1,0

 **Результат теста на ПКТ при поступлении (нг/мл)**

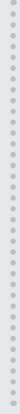


Решение
о **НАЧАЛЕ АБТ**

ЕСЛИ ПОСЛЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ НЕТ
ПОДОЗРЕНИЯ НА СЕПСИС, РАССМОТРИТЕ
АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ДИАГНОЗ

АБТ
РЕКОМЕНДОВАНА

АБТ
НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДОВАНА



Комментарии при
последующем наблюдении

РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА
КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА
КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ



Повторите тест на ПКТ

ПОВТОРИТЬ ТЕСТ НА ПКТ ЧЕРЕЗ 6–24 ЧАСА

ПОВТОРИТЬ ТЕСТ НА ПКТ КАЖДЫЕ 1–2 ДНЯ



ИНСТРУКЦИИ ПО ПРОДОЛЖЕНИЮ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЮ АБТ СМОТРИТЕ НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ

Основанный на ПКТ алгоритм принятия решения о **ПРОДОЛЖЕНИИ** или **ПРЕКРАЩЕНИИ** АБТ у пациентов с **СЕПСИСОМ** в **ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**^{1,2,3}

По материалам Bouadma L. et al. Lancet 20101 and Schuetz P. et al. Arch. Intern. Med., 20112 with recommendations to consider antibiotic treatment to maximize patient safety.^{2,3}
Ссылки: 1. Bouadma L. et al. Lancet 2010; 375: 463–474. ■ 2. Schuetz P. et al. Arch Intern Med. 2011; 171: 1322–1331. ■ 3. Dellinger R.P. et al. Crit. Care Med., 2013; 41: 580–637.

 **Данные об уровне ПКТ не заменяют клиническую оценку и анализ**

ПАЦИЕНТ С СЕПСИСОМ, ПОЛУЧАЮЩИЙ АБТ

Повторите тест на ПКТ



Данные теста на ПКТ при последующем наблюдении
(нг/мл)

<0,25 или
уровень ПКТ →
> 90%*

0,25 – <0,5 или
уровень ПКТ →
≥80%*

≥0,5 и
уровень ПКТ →
< 80%

≥1,0 и
уровень ПКТ →



Решение

о **ПРОДОЛЖЕНИИ**
или **ПРЕКРАЩЕНИИ АБТ**



Условия изменения решения



Комментарии при
последующем наблюдении



Повторите тест на ПКТ

**НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДОВАНО
ПРЕКРАЩЕНИЕ АБТ**
при клиническом улучшении



**РЕКОМЕНДОВАНО
ПРЕКРАЩЕНИЕ
ТЕРАПИИ
АНТИБИОТИКАМИ**
при клиническом улучшении



**⚠ ПРОДОЛЖИТЕ АБТ, ЕСЛИ ПАЦИЕНТ
КЛИНИЧЕСКИ НЕСТАБИЛЕН**



РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА
КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ



ПОВТОРЯТЬ ТЕСТ НА ПКТ КАЖДЫЕ 1–2 ДНЯ

**НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДОВАНО
ПРОДОЛЖЕНИЕ
АБТ**



**РЕКОМЕНДОВАНО
ПРОДОЛЖЕНИЕ
АБТ**



РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА
КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ



ПОВТОРЯТЬ ТЕСТ НА ПКТ КАЖДЫЕ 1–2 ДНЯ
**РАССМОТРИТЕ БОЛЕЕ РАННЕЕ
ПРЕКРАЩЕНИЕ АБТ**



**ЕСЛИ ПКТ ОСТАЕТСЯ ВЫСОКИМ,
ВЕРОЯТНО, ЛЕЧЕНИЕ НЕЭФФЕКТИВНО**

* Падение не менее чем на 80% от исходного уровня у пациентов с клиническим улучшением после лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|----------------|---|
| ОСН | Острая сердечная недостаточность |
| ОБОП | Облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией |
| ВБП | Внебольничная пневмония |
| ХОБЛ | Хроническая обструктивная болезнь легких |
| СРБ | С-реактивный белок |
| КТ-мРНК | Матричная РНК кальцитонина |
| ОНП | Отделение неотложной помощи |
| ОФВ1 | Объем форсированного выдоха за 1 секунду |
| GOLD | Глобальная инициатива по лечению хронической обструктивной болезни легких |
| ОИТ | Отделение интенсивной терапии |
| ИФН | Интерферон |
| ИЛ | Интерлейкин |
| ЛПС | Липополисахарид |
| MRSA | Метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i> |
| ПКТ | Прокальцитонин |
| Про-КТ | Прогормон кальцитонина |
| СТП | Степень тяжести пневмонии |
| qSOFA | Шкала быстрой динамической оценки органной недостаточности (сепсис-ассоциированной) |
| ССВО | Синдром системного воспалительного ответа |
| SOFA | Шкала динамической оценки органной недостаточности (сепсис-ассоциированной) |
| ФНО | Фактор некроза опухоли |
| РАП | Респиратор-ассоциированная пневмония |

ЛИТЕРАТУРА

1. ■ Meisner M. Procalcitonin: Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. *J. Lab. Med.* 1999; 23: 263–272.
2. ■ Uzzan B., Cohen R., Nicolas P. et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 2006, 34(7): 1996–2003.
3. ■ Schuetz P., Briel M., Christ-Crain M. et al. Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2012; 55(5): 651–662.
4. ■ Schuetz P., Albrich W., Muller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine*, 2011, 9: 107.
5. ■ Muller B., White J.C., Nylen E.S. et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001, 86(1): 396–404.
6. ■ Meisner M., Tschaikowsky K., Palmaers T. et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care (London, England)* 1999, 3(1): 45–50.
7. ■ Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Medical Weekly*, 2005, 135(31–32): 451–460.
8. ■ Schuetz P., Chiappa V., Briel et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Archives of Internal Medicine*, 2011, 171(15): 1322–1331.
9. ■ Muller B., Harbarth S., Stolz D. et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases*, 2007, 7: 10.
10. ■ Schuetz P., Christ-Crain M., Thomann R. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 302(10): 1059–1066.
11. ■ Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*, 2004, 363(9409): 600–607.
12. ■ Schuetz P., Mueller B., Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection*, 2007, 35(5): 352–355.
13. ■ Muller F., Christ-Crain M., Bregenzer T. et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*, 2010, 138(1): 121–129.

14. ■ Kruger S., Ewig S., Papassotiriou J. et al. **Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ.** *Respir Res*, 2009, 10: 65.
15. ■ Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. **Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.** *Critical Care Medicine* 2001, 29(7): 1303–1310.
16. ■ **World Sepsis Declaration.** 2012 www.world-sepsis-day.org
17. ■ Harbarth S., Holecikova K., Froidevaux C. et al. **Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, 164(3): 396–402.
18. ■ Meisner M., Rotgeri A., Brunkhorst F.M. **A semi-quantitative point-of-care test for the measurement of procalcitonin.** *J. Lab. Med.*, 2000; 24: 076–085.
19. ■ Schuetz P., Amin D.N., Greenwald J.L. **Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections.** *Chest*, 2012, 141(4): 1063–1073.
20. ■ Charles P.E., Tinel C., Barbar S. et al. **Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome.** *Critical Care (London, England)*, 2009, 13(2): R38.
21. ■ Karlsson S., Heikkinen M., Pettila V. et al. **Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study.** *Critical Care (London, England)* 2010, 14(6): R205.
22. ■ Luyt C.E., Guerin V., Combes A. et al. **Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, 171(1): 48–53.
23. ■ Schuetz P., Maurer P., Punjabi V. et al. **Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients.** *Critical Care*, 2013; 17: R115.
24. ■ MOSES Clinical Trial Data. On file at bioMerieux, Inc.
25. ■ Maisel A., Neath S.X., Landsberg J. et al. **Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial.** *Eur. J. Heart. Fail.*, 2012, 14(3): 278–286.
26. ■ Dubos F., Korczowski B., Aygun D.A. et al. **Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules.** *Arch. Dis. Child.*, 2010; 95: 963–967.
27. ■ Leroy S., Gervaix A. **Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection.** *Adv. Urol.*, 2011; 397618 21274426.
28. ■ Galetto-Lacour A., Zamora S.A., Andreaola B. et al. **Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source.** *Arch. Dis. Child.*, 2010; 95: 968–973.
29. ■ Galetto-Lacour A., Alcoba G., Posfay-Barbe K.M. et al. **Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children.** *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2013; 32(11): 1175–1179.
30. ■ Baer G., Baumann P., Buettcher M. et al. **Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory Tract Infection in children and Adolescents (ProPAED): A Randomized Controlled Trial.** *Plos. one.* 2013; Volume 8 (Issue 8).
31. ■ Achra A., Nararia P., Lodha R. et al. **Procalcitonin in pediatric intensive care unit of a tertiary care hospital.** *Clin Epidemiol Glob Health*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2016.01.001>
32. ■ Stocker M., Fontana M., el Helou S. et al. **Use of Procalcitonin-Guided Decision-Making to Shorten Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Early-Onset Sepsis: Prospective Randomized Intervention Trial.** *Neonatology*, 2010, 97(2): 165–174.
33. ■ Chiesa C., Natale F., Pascone R. et al. **C-reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period.** *Clin. Chim. Acta*, 2011; 412 (11–12): 1053–1059.
34. ■ Vouloumanou E.K., Plessa E., Karageorgopoulos D.E. et al. **Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis.** *Intensive Care Med.* 2011; 37: 747–762.
35. ■ Milcent K., Faesch S., Gras-Le Guen C. et al. **Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants.** *JAMA Pediatr.* 2016; 170(1): 62–69.
36. ■ Lautridou A., Ancel P.Y., Launay E. et al. **Umbilical cord blood procalcitonin as a risk factor for mortality in very premature infants.** *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012; 31: 2407–2412.
37. ■ Lencot S., Cabaret B., Sauvage G. et al. **A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm.** *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014; 33: 1229–1238.
38. ■ Long W., Deng X., Zhang Y. et al. **PCT guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community acquired pneumonia.** *Respirology*, 2011; 16: 819–824.
39. ■ De Jong A., van Oers J.A., Beishuizen 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.** *The Lancet Infectious Diseases.* Published online 29 February 2016. [doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\) 00053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16) 00053-0).
40. ■ Carr J.A. **Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit.** *Journal of Intensive Care*, 2015; 3: 36.
41. ■ Rodríguez A.H., Avilés-Jurado F.X., Díaz E. et al. **Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis.** *J. Infect.*, 2016; 72(2): 143–151.
42. ■ Jebali M.A., Hausfater P., Abbes Z. et al. **Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery.** *Anesthesiology*, 2007, 107(2): 232–238.
43. ■ Hunziker S., Hugel T., Schuchardt K. et al. **The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery.** *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 2010, 92(1): 138–148.

44. ■ Hochreiter M., Köhler T., Schweiger A. et al. **Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial.** *Critical Care*, 2009, 13(3): R83.
45. ■ Novotny A.R., Emmanuel K., Hueser N. et al. **Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis.** *Surgery*, 2009, 145(1): 20–26.
46. ■ Chiesa C., Panero A., Rossi N. et al. **Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates.** *Clin. Infect. Dis.*, 1998, 26: 664–672.
47. ■ Meisner M. **Procalcitonin (PCT) – A new, innovative infection parameter.** *Biochemical and Clinical aspects.* Thieme: Stuttgart, NY, 2000; ISBN 3-13-105503-0.
48. ■ Sakr Y., Sponholz C., Tuhe F. et al. **The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature.** *Infection*, 2008, 36(5): 396–407.
49. ■ Muller B., Peri G., Doni A. et al. **High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration.** *J Leukoc Biol* 2002, 72(4): 643–649.
50. ■ de Kruijff M.D., Lemaire L.C., Giebelen I.A. et al. **The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia.** *Intensive Care Medicine*, 2008, 34(3): 518–522.
51. ■ Heyland D.K., Johnson A.P., Reynolds S.C. et al. **Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation.** *Critical Care Medicine*, 2011, 39(7): 1792–1799.
52. ■ Nobre V., Harbarth S., Graf J.D. et al. **Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, 177(5): 498–505.
53. ■ Schuetz P., Balk R., Briel M. et al. **Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective.** *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2015; 53: 583–592.
54. ■ Fingar K., Washington R. **Trends in Hospital Readmissions for Four High-Volume Conditions, 2009–2013. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Brief #196.** November 2015. Agency for Healthcare Research and Quality.
55. ■ Charles P.E., Dalle F., Aho S. et al. **Serum procalcitonin measurement contribution to the early diagnosis of candidemia in critically ill patients.** *Intensive Care. Med.*, 2006; 32(10): 1577–1583.
56. ■ Cortegiani A., Russotto V., Montalto F. et al. **Procalcitonin as a marker of Candida species detection by blood culture and polymerase chain reaction in septic patients.** *BMC Anesthesiology*, 2014; 14: 9.
57. ■ Mori K.I., Noguchi M., Sumino Y. et al. **Use of Procalcitonin in Patients on Chronic Hemodialysis: Procalcitonin Is Not Related with Increased Serum Calcitonin.** *International Scholarly Research Network (ISRN) Urology Volume*, 2012; Article ID 431859.
58. ■ Long W., Li L.J., Huang G.Z. et al. **Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up.** *Crit. Care.*, 2014; 18(5): 471.
59. ■ Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. **Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.** *Crit. Care. Med.*, 2013; 41: 580–637.
60. ■ **Surviving Sepsis Guidelines: Updated Bundles in Response to New Evidence.**
Revised April 2015 by the SSC Executive Committee.
www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/ssc_bundle.pdf Consulted 08/04/2016.
61. ■ Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. **Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.** *Clin. Microbiol. Infect.*, 2011, 17 (Suppl. 6): E1–E59.
62. ■ Reinhart K., Brunkhorst F.M., Bone H.G. et al. **Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)).** *Ger. Med. Sci.*, 2010, 8: Doc14.
63. ■ Salomão R., Diament D., Rigatto O. et al. **Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock: management of the infectious agent, source control and antimicrobial treatment.** *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2011; 23(2): 145–157.
64. ■ O'Grady N.P., Barie P.S., Bartlett J.G. et al. **Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America.** *Critical care medicine*, 2008, 36(4): 1330–1349.
65. ■ Leon Gil C., Garcia-Castrillo Riesgo L., Moya Mir M. et al. **Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments.** *Med. Intensiva*, 2007, 31(7): 375–387.
66. ■ Blanquer J., Aspa J., Anzueto A. et al. **SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia.** *Arch Bronconeumol.*, 2011, 47(10): 510–520.
67. ■ **Irish National Guidelines: Sepsis Management – National Clinical Guideline No. 6 – National Clinical Effectiveness Committee, November 2014.**
68. ■ Singer M., Deutschman C.S., Warren Seymour C. et al. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *JAMA.* 2016; 315(8): 801–810.

Доступны другие обучающие буклеты.
Свяжитесь с местным представителем компании «биоМерье».



Информация в данной брошюре представлена в качестве руководства и не является исчерпывающей. Она никак не связывает компанию «биоМерье» с установленным диагнозом или лечением, назначенным врачом. Обязательно проконсультируйтесь с медицинским директором, врачом или другим квалифицированным медицинским персоналом относительно процедур и/или протоколов диагностики и лечения заболевания.

bioMérieux S.A.

69280, Marcy l'Etoile
France
Tel. +33 (0)4 78 87 20 00
Fax +33 (0)4 78 87 20 90
www.biomerieux.com

ООО «биоМерье Рус»

115230, Россия, Москва
1-й Нагатинский проезд, д. 10
Tel. +7 (495) 221 10 79
Fax +7 (495) 221 10 79
www.biomerieux-russia.com

