



## **Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний**

**ЗАО «ДИАКОН»**

**[www.diakon-diagnostics.ru](http://www.diakon-diagnostics.ru)**

## Пушино

2009

*Научный обзор, посвященный анализу последних достижений в области применения прокальцитонина и С-реактивного белка для: 1) быстрой и дифференциальной диагностики широкого спектра воспалительных процессов инфекционной и неинфекционной природы и 2) для прогнозирования и мониторинга эффективности их терапии. Особое внимание уделено диагностике степени тяжести: 1) синдрома системного воспалительного ответа, 2) локальных инфекций, 3) сепсиса и 4) септического шока.*

*Предназначается для специалистов в области клинической лабораторной диагностики, а также для хирургов, врачей отделений неотложной терапии, для врачей инфекционных отделений и ожоговых центров и для реаниматологов.*

Автор составитель: В.В. Вельков,  
ЗАО «ДИАКОН», Проспект Науки 5, г. Пушино, Московская область, 142290.

### Содержание стр.

«Когда промедление смерти подобно»: быстрая и точная дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных воспалительных процессов.

Чем синдром системного воспалительного ответа отличается от сепсиса и септического шока?

Почему затруднена дифференциальная диагностика ССВО и сепсиса

ССВО и «цитокиновый шторм».

Прокальцитонин (ПКТ).

Функции ПКТ

Где и когда синтезируется ПКТ

Что вызывает синтез ПКТ

Повышение концентрации ПКТ утяжеляет инфекцию.

Методы измерения концентрации ПКТ

Уровни ПКТ, нормальные и патологические

С-реактивный белок в диагностике воспалений

Мониторинг СРБ при контроле эффективности лечения различных заболеваний

Высокочувствительное измерение СРБ и оценки сердечно-сосудистых рисков

ПКТ и СРБ: могут ли повышаться без инфекции?

ПКТ и СРБ при локальных инфекциях

«Различает» ли ПКТ инфекции, вызванные грамм-отрицательными и грамм-положительными бактериями?

ПКТ при инфекционном эндокардите

ПКТ и СРБ в дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных инфекций

**ПКТ «отличает» бактериальные менингиты от вирусных**

ПКТ и СРБ в СМЖ при бактериальных и вирусных менингитах.

ПКТ и СРБ в мониторинге эффективности терапии бактериального менингита

ПКТ и СРБ при сепсисе

ПКТ и СРБ при респираторных инфекциях

ПКТ и СРБ и инфекции нижних дыхательных путей у детей и взрослых

ПКТ и СРБ в диагностике ИНДП и в мониторинге их терапии, направленной на недопущение передозировки антибиотиков.

ПКТ, СРБ и внебольничная пневмония (ВБП)

ПКТ и СРБ в оценках тяжести ВБП.

ПКТ – индикатор легочной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов

ПКТ, СРБ и пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)

ПКТ и СРБ при диабетических язвах нижних конечностей

ПКТ и СРБ при нейтропении

ПКТ в диагностике малярии

ПКТ и СРБ при грибковых инфекциях.

ПКТ и СРБ при хирургии

ПКТ и СРБ при ожогах

ПКТ и СРБ при шоках

ПКТ и СРБ при травмах

СРБ и ПКТ при ренальных заболеваниях

ПКТ и СРБ при перитонитах

СРБ и ПКТ при остром коронарном синдроме и при остром инфаркте миокарда

ПКТ и СРБ у новорожденных и у детей

ПКТ в военной медицине

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ

Показания к назначению измерений уровней ПКТ и СРБ

Рекомендации по интерпретации результатов измерений ПКТ

Литература.

**Приложение 1.** Иммунохроматографическое полуколичественное измерение ПКТ (бесприборное) Прокальцитонин Экспресс - Тест «BRAHMS PCT-Q» (BRAHMS, Германия)

**Приложение 2.** Иммунохроматографическое измерение СРБ  
Полуколичественный иммунохроматографический экспресс-тест для определения СРБ (бесприборный) «CRP Direct Latex» (VEDALAB, Франция)  
Количественный иммунохроматографический экспресс-тест для определения концентрации СРБ «CRP-Check-1 For reader use only» (VEDALAB, Франция)  
Автоматический анализатор количественных иммунохроматографических тестов Easy Reader, VEDA LAB.

**Приложение 3.** Количественное измерение ПКТ  
3.1. Люминометр «Lumat 9507» (Berthold Technologies, Германия)  
3.2. Основной набор реагентов для измерения ПКТ “Basislit LIA” (BRAHMS)  
3.3. Количественный тест на ПКТ «PCT LIA” (BRAHMS, Германия)

**Приложение 4.** Наборы для количественного определения С-реактивного белка, DiaSys, Германия (для биохимических анализаторов)  
4.1. С-реактивный белок.  
4.2. С-реактивный белок, CRP U-hs универсальный/высококочувствительный

-----

**«Когда промедление смерти подобно»: быстрая и точная дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных воспалений.**

Несмотря на впечатляющие достижения современной медицины сепсис и тяжелые инфекции все еще остаются тяжелыми проблемами. И самое угрожающее в этом то, что с развитием медицины эти проблемы только обостряются. Каждый год в мире регистрируется 18 миллионов случаев сепсиса, 30% из них закачиваются летальным исходом (1). Казалось бы, можно было бы надеяться, что с развитием и распространением санитарно-гигиенических мер динамика случаев сепсиса пойдет вниз. Особенно, в индустриальных странах. Увы, статистика случаев сепсиса неуклонно растет. Во-первых, из-за старения населения (именно в развитых странах) и во-вторых: а) из-за распространения количества иммуносупрессивных состояний, б) химиотерапии раковых заболеваний и в) из-за широкого применения инвазивных технологий. Только в США с 1979 по 2000 гг. при примерно 750 млн. случаях госпитализации зарегистрировано 10 319

418 случаев сепсиса. Ежегодный прирост случаев сепсиса - 8,7%, от 164 000 случаев в 1979 г. (82,7 на 100 000 человек) до 660 000 в 2000 г. (240,4 на 100 000). Количество случаев сепсиса, вызванных грибковыми инфекциями, выросло на 207%. После 1979 г. доминирующим патогеном стали грам-положительные бактерии (2). В целом, в США сепсис – одна из самых серьезных причин смертности, 50% летальных исходов, происходящих в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), происходят именно из-за сепсиса (3). В США затраты на каждого пациента, страдающего от сепсиса, составляют 22 000 долл., каждый год на борьбу сепсисом тратится 16,7 млрд. долл. (4).

Таким образом, особых поводов для оптимизма, в отношении профилактики и терапии сепсиса пока нет. Сепсиса становится больше, процент летальности увеличивается. И это в одной из передовых стран мира! Одна из основных причин этой удручающей картины – принципиальные трудности диагностики сепсиса. Действительно, как быстро и точно отличить друг от друга: 1) локальную инфекцию, 2) инфекцию генерализованную и 3) синдром системного воспалительного ответа (ССВО), с инфекциями не связанный?

Наиболее часто, как известно, сепсис вызывается бактериями. Однако у некоторых пациентов инфекционный процесс протекает без клинически выраженных признаков и симптомов. В других случаях, ССВО внешне клинически сходный с бактериальным сепсисом, может быть вызван причинами, не связанными с инфекцией. То есть, иногда инфекции протекают без очевидных признаков воспаления, а иногда воспаления – без инфекции. Лихорадка, одышка, тахикардия и лейкоцитоз часто встречаются и при неинфекционном ССВО. Аналогичные клинические признаки нередко наблюдаются у пациентов со стерильными формами панкреонекроза, с тяжелой травмой, с ожогами (не отягощенными инфекциями), с реакциями на лекарственную терапию, у пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства и даже при тяжелой сердечной недостаточности.

Можно ли быстро и однозначно отличить друг от друга воспалительные процессы, связанные и не связанные с бактериальными и вирусными инфекциями? Ведь повышение плазменных уровней традиционно применяемых для диагностики воспалений белков - маркеров острой фазы (ОФ) воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин – 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей – альфа (ФНО-альфа) происходят не только при инфекциях, но и в случаях, с инфекциями не связанных. Например, при некрозах тканей (ожоги, травмы) и при некоторых злокачественных опухолях (5, 6).

В общем, «классические» маркеры воспаления, такие как количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, уровень СРБ, имеют низкую специфичность и недостаточно надежны для ранней и точной диагностики сепсиса. Особенно, «когда промедление смерти подобно». Что касается эффективности современных микробиологических тестов, то хотя они и отличаются высокой специфичностью, их общая чувствительность не превышает 25–45%, а время, необходимое для получения результатов (24 - 48 и более часов) может оказаться неприемлемо долгим.

### **Чем синдром системного воспалительного ответа отличается от сепсиса и септического шока?**

**ССВО** (синдром системного воспалительного ответа) диагностируется при наличии двух или более признаков из четырех нижеследующих:

- Количество лейкоцитов в крови > 12000 или < 4000 в 1 мкл; либо относительное количество их незрелых форм более 10 %;
- частота сердечных сокращений > 90 ударов в минуту;
- частота дыхания > 20 в минуту;
- температура тела > 38 или < 36 С).

*Возможные причины ССВО:* 1) тяжелые травмы; 2) хирургическое вмешательство и его

осложнения; 3) ожоги; 4) острый панкреатит; 5) иммунодефицит (в частности, СПИД); 6) недостаточность адреналина (adrenal insufficiency); 7) легочная эмболия (pulmonary embolism); 8) осложненная аневризма аорты (complicated aortic aneurysm); 9) геморрагия; 10) тампонада сердца; 11) анафилаксия; 12) передозировка лекарственных препаратов. (7).

*Осложнениями ССВО могут быть:* 1) синдром множественной дисфункции органов (СМДО), другое название – полиорганная недостаточность или дисфункция; 2) гипотензия, связанная с дилатацией сосудов; 3) гиповолемический шок.

**Сепсис** – инфекция (подтвержденная, например, результатами микробиологических посевов) **в сочетании с ССВО**.

**Тяжелый сепсис** – сепсис, в сочетании с множественной органной дисфункцией: гипоперфузия либо гипотензия (гипоперфузия сопровождается, но не ограничивается лактоацидозом, олигурией, или нарушениями сознания).

**Септический шок** – вызванная сепсисом гипотензия, имеющая место, несмотря на адекватное восполнение жидкости и на признаки гипоперфузии органов и тканей (7).

Таким образом, совершенно очевидно, что при поступлении больного с признаками ССВО необходимо срочно установить, связан ли он с инфекцией. От точности и быстроты такой дифференциальной диагностики будет зависеть стратегия терапии и, в конечном счете, жизнь больного.

### **Почему затруднена дифференциальная диагностика ССВО и сепсиса.**

Потому что, во-первых, у большинства больных с явной клинической картиной сепсиса, гемокультуры часто бывают отрицательными (8,9). И, во вторых, как уже говорилось, при ССВО, не связанном с инфекцией, также происходят: а) индукция белков ОФ, в частности СРБ, маркера, традиционно применяемого для диагностики инфекции и оценки ее тяжести инфекции и также б) повышение синтеза некоторых провоспалительных цитокинов.

### **ССВО и «цитокиновый шторм».**

Согласно текущим представлениям, ССВО – это всего лишь «надводная часть айсберга» т.н., шторма цитокинов (cytokine storm). Этот, сравнительно новый термин клинической медицины обозначает глобальное нарушение регуляции синтеза цитокинов. *Цитокиновый шторм (гиперцитокинемия)* – это потенциально фатальная иммунная реакция, при которой образуется положительная обратная связь между цитокинами и иммунными клетками, синтезирующими их повышенные уровни. Чем выше уровни цитокинов – тем выше концентрация иммунных клеток их синтезирующих, тем еще выше уровень цитокинов. А чем еще выше уровень цитокинов, тем... и т.д. При цитокиновом шторме повышаются уровни более 150 соединений, являющихся медиаторами воспаления. Среди них; а) цитокины, б) свободные кислородные радикалы, в) факторы коагуляции и др. Начинаться цитокиновый шторм может как при неинфекционных, так при и инфекционных заболеваниях, к которым относятся: сепсис, птичий грипп, оспа, ССВО, множественный склероз, острый панкреатит, отторжение пересаженных органов и др. (10-15). Пережить этот шторм практически невозможно. Полагается, что именно цитокиновый шторм был причиной около 25 миллионов смертей во время эпидемии «испанки» в 1918 - 1920 гг. Специально подчеркнем, что особую актуальность проблема диагностики цитокинового шторма и ССВО, как части его, приобрела в связи с необходимостью разработки мероприятий против биотерроризма (16).

Итак, какие же методы можно применять для дифференциальной диагностики

ССВО и сепсиса?

### **Прокальцитонин (ПКТ).**

ПКТ – был открыт в 1984 г. как предшественник (прогормон) *кальцитонина*. Кальцитонин – это пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и в других органах, наиболее заметно - в легких. Кальцитонин обладает гипокальциемическим эффектом за счет: 1) ингибирования активности остеокластов, 2) снижения скорости костной резорбции, 3) снижения реабсорбции кальция в почках и 4) уменьшения абсорбции кальция в кишечнике. Кальцитонин понижает почечную реабсорбцию фосфатов, вызывая умеренное снижение фосфора крови (17,18). Исходная белковая молекула, из которой путем протеолиза образуется сначала ПКТ, а потом уже из него кальцитонин - это *препрокальцитонин*. ПреПКТ состоит из аминокислотных остатков 1 – 141. В *преПКТ* входят: 1) сигнальная группа (аминокислоты 1 – 25) и 2) ПКТ (аминокислоты 26 – 141).

ПКТ - это гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот, молекулярная масса 12793 Да. В норме ПКТ подвергается расщеплению на три фрагмента: 1) кальцитонин (32 аминокислотных остатка), 2) катакальцин (21 аминокислотный остаток) и 3) N - концевой пептид (57 аминокислотных остатков). Исходно повышенный уровень кальцитонина рассматривался как маркер медулярного рака щитовидной железы. Одновременно, с изучением функций и особенной синтеза кальцитонина, исследовались и функции его предшественников. Оказалось, что уровни ПКТ повышены у больных с мелко-клеточной карциномой легкого. Это указывало на то, что щитовидная железа – не единственное место, где синтезируется ПКТ и на то, что его функции не исчерпываются только тем, что ПКТ всего лишь предшественник кальцитонина. Полагалось, что ПКТ играет какую-то свою полезную физиологическую роль, см. обзоры (19-29). Забегая вперед отметим, что несмотря на почти четверть века многочисленных и упорных исследований, о том, какие именно *полезные* функции имеет ПКТ (если имеет), не знает никто.

#### **Функции ПКТ**

Самые интересные (с практической точки зрения) свойства ПКТ были открыты совершенно неожиданно. Французские военные врачи при измерении у пациентов с обширными ожогами уровней биомаркеров, характеризующих острые повреждения легких, обнаружили в крови значительно повышенные концентрации ПКТ. Ретроспективный анализ показал: у больных с наиболее высокими уровнями ПКТ в последствии развились инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок. Это было первым указанием на связь между повышенными уровнями ПКТ и системным воспалением. С этого момента, изучение связи между ПКТ и воспалительными процессами стало одним из самых горячих направлений современной медицины (см. обзоры 19-29).

#### **Где и когда синтезируется ПКТ**

Если подытожить результаты многочисленных исследований, то текущая картина такова:

1. При воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, а также простейшими, уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6 - 12 часов. При этом:
  - а) синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами, однако,
  - б) такой индукции предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, в

особенности ИЛ-6 и ФНО-альфа,

в) повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения уровня цитокинов.

2. При инфекциях ПКТ вырабатывается *вне* щитовидной железы:

а) в различных органах (в печени, почках, в адипоцитах и в мышцах) и

б) разными типами клеток, в частности, паренхимальными (30,31).

Действительно, у лиц, перенесших тотальную тиреоэктомию, при тяжелых бактериальных инфекциях, тем не менее, наблюдаются высокие уровни ПКТ. Также ПКТ продуцируется атипичными клетками мелкоклеточной карциномы легкого. При моделировании сепсиса на лабораторных хомяках мРНК прокальцитонина обнаружена во многих органах. Некоторые исследователи даже полагают, что микробная инфекция стимулирует индукцию синтеза ПКТ *во всех* тканях и типах клеток организма и *при септических состояниях весь организм может рассматриваться как эндокринная железа* (30).

3. При развитии инфекции молекула ПКТ выделяется в кровоток и уровень ПКТ в крови возрастает, при этом уровень *кальцитонина не* повышается. Таким образом, *увеличение концентрации прокальцитонина при инфекционных процессах не приводит к увеличению уровня или активности кальцитонина в плазме крови*. В этой ситуации ПКТ не может рассматриваться, как предшественник кальцитонина. Внеклеточный, циркулирующий в крови ПКТ, в отличие от внутриклеточного, укорочен на 2 аминокислотных остатка, что соответствует участку молекулы от 2-го до 116-го аминокислотных остатков (29).

#### **Что вызывает синтез ПКТ.**

Показано, что в мононуклеарных клетках периферической крови человека бактериальные липополисахариды и провоспалительные цитокины ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-альфа, но не ИЛ-10, стимулируют синтез мРНК, кодирующей ПКТ (32,33). Как говорилось, наиболее сильными стимуляторами выхода ПКТ в системный кровоток являются бактериальные тела и повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения провоспалительных цитокинов. Однако синтез ПКТ индуцируется не только жизнеспособным инфекционным агентом, но и его не живыми компонентами. Внутривенное введение эндотоксина здоровым добровольцам вызывает быстрый синтез ПКТ. При этом уровень ПКТ возрастает уже через 3 ч, после введения препарата, а резкий подъем уровня происходит через 12-18 часов. Введение индукторов ОФ, таких как ФНО-альфа или ИЛ-6 также приводит к появлению ПКТ в кровотоке (34). Итак, если действительно считать, что при инфекции все тело человека становится эндокринным органом, для чего же этот орган синтезирует ПКТ? Быть может, чтобы противодействовать инфекции? Увы!

#### **Повышение концентрации ПКТ утяжеляет инфекцию.**

Действительно, исходно предполагалось, что при инфекции синтез ПКТ направлен на нормализацию нарушенных функции организма, подобно тому, как это происходит при синтезе «классических» белков ОФ воспаления. Некоторые авторы даже полагают, что ПКТ – белок ОФ, который начинает синтезироваться при инфекции (35), или при остром панкреатите (36).

Воспаление - это ответ на большое многообразие повреждений. Оно характеризуется вазолидацией, привлечением к местам повреждений полиморфных ядерных клеток и лимфоцитов, активацией макрофагов. Происходят изменения

капиллярной функции, трансудация сыворотки в ткани, высвобождение различных гуморальных соединений. Все эти события направлены на преодоление патологического состояния организма. Совершенно неожиданным оказалось, что повышение уровней ПКТ, происходящее параллельно с активацией ОФ, связано с *утяжелением* воспаления. Так, введение здоровым хомякам препарата человеческого ПКТ не приводило к заметным негативным последствиям, но у животных с уже имеющимся сепсисом такое введение повышало смертность в 2 раза. Что принципиально, иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфической антисыворотки значительно повышала выживаемость инфицированных животных (37,38). Затем было подтверждено, что антисыворотка, реагирующая с ПКТ и введенная хомякам с сепсисом профилактически или терапевтически, действительно повышала их выживаемость (39,40). Некоторые авторы даже полагают, что иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфических иммуноглобулинов может быть средством терапии сепсиса (41).

Каким же образом и, главное, для чего повышение уровня ПКТ утяжеляет воспалительный процесс? У не инфицированных больных, страдающих медулярным тироидным раком, хронически повышенные уровни ПКТ к заметным негативным последствиям не приводят. У не инфицированных животных введение ПКТ тоже, как говорилось, не вызывает заметных негативных эффектов. Полагается, что исходно ПКТ как таковой не является токсическим фактором, но чтобы стать им нуждается в провоспалительных стимулах, возникающих вслед за изменениями концентраций про- и анти воспалительных цитокинов. Как показывают результаты недавних экспериментов, ПКТ оказывает *провоспалительное* действие на лейкоциты (нейтрофилы и моноциты) человека и на изолированные коронарные артерии свиньи. ПКТ, как показано, обладает хемоаттрактантными свойствами для лейкоцитов и модулирует образование NO эндотелиальными клетками (42). Обнаружено также, что ПКТ является агонистом рецепторов CGRP - пептида, образуемого при процессинге кальцитонина и, тем самым, при повышенных концентрациях ПКТ способен ингибировать некоторые важные реакции, обуславливаемые взаимодействием CGRP с его рецепторами (3). Как известно, CGRP имеет, наряду с другими функциями, также и противовоспалительные свойства, которые и могут быть инактивированы высокими уровнями ПКТ (3,43,44).

Итак, при инфекциях уровни ПКТ в плазме повышаются. На сколько и при каких типах инфекций? Ответы на эти важные вопросы зависят от того, насколько чувствителен метод определения ПКТ и каковы нормальные значения концентрации ПКТ в крови.

### **Методы измерения концентрации ПКТ.**

Самые распространенные методы количественного измерения концентрации ПКТ основаны на иммунолюминиметрическом определении. И хотя иногда заявляется, что чувствительность этих методов составляет 0,08 нг/мл, в действительности, их функциональная чувствительность составляет ~ 0,5 нг/мл (45). Поэтому, к любым указаниям на уровни ПКТ < 0,5 нг/мл следует относиться с большой долей скепсиса. Некоторые авторы уровни ПКТ < 0,5 нг/мл даже не принимают во внимание (46-53). Считается, что «уровни ПКТ ниже 0,5 нг/мл следует рассматривать как сомнительные и более того, поскольку уровень в 0,5 нг/мл, превышает нормальный уровень в 10 раз, значения ПКТ, соответствующие умеренному повышению ПКТ, утрачиваются» (29).

Основные методы измерения уровней ПКТ таковы:

**В·R·А·Н·M·S PCT-Q.** Полуколичественный, быстрый анализ; не требует наличия измерительного прибора. **Диапазон измерений:** < 0,5 нг/мл; 0,5 - < 2 нг/мл; 2 - < 10 нг/мл; ≥ 10 нг/мл. Длительность теста - 30 мин. Предназначение: быстрое получение информации или оценка вероятности системной инфекции (сепсис).

Остальные методы предназначены для диагностики сепсиса и мониторинга состояния пациента.

1. В·R·A·H·M·S PCT LIA. (Прежнее название - LUMitest PCT). Количественный неавтоматический анализ; требуется люминометр. Диапазон измерений: 0,3 - 500 нг/мл. Длительность теста - 2 часа.

2. В·R·A·H·M·S PCT KRYPTOR. Автоматический анализ; требуется анализатор В·R·A·H·M·S KRYPTOR. Диапазон измерений: от 0,06 - 50 нг/мл (непосредственный диапазон измерений) до 1000 нг/мл (расширенный диапазон измерений). Длительность теста - 30 мин. Автоматический иммунофлюоресцентный анализатор Криптор использует современную технологию двойной метки **TRACE** для проведения прямых высокоспецифичных иммунофлюоресцентных измерений в гомогенной фазе. Это означает полное отсутствие стадий промывок и стадий сепарации (54).

3. LIAISON В·R·A·H·M·S PCT. Количественный автоматический тест; требуется анализатор LIAISON. Диапазон измерений: 0,3 - 500 нг/мл. Длительность теста - 1 час. С помощью этого метода было установлено, что у практически здоровых лиц уровни ПКТ находятся ниже 0,58 мкг/л (0,58 нг/мл) (55).

4. В·R·A·H·M·S ProCa-S - высокочувствительный метод определения ПКТ с помощью «сэндвич» хемилюминисценции. Этот новый метод измерения концентрации ПКТ, чувствительность которого в 30 раз выше, чем у традиционного, был описан в 2002 г (56). Метод основан на «сэндвич» хемилюминисценции (coated tube sandwich chemiluminescence assay В·R·A·H·M·S ProCa-S), время определения 2,5 часа. Это метод позволил уточнить референсные значения ПКТ. Так, уровни ПКТ измеряли у 522 пациентов с различными инфекционными и неинфекционными патологиями и у 410 здоровых лиц (контрольная группа). Нижняя граница определения составлял 6,0 нг/л (литр!). В контрольной группе медианные значения ПКТ составляли 12,7 нг/л (12,6 -14,7). Однако у 65 лиц из контрольной группы (15,9%) уровни ПКТ были ниже границы определения и «считались» составлявшими 5,0 нг/л. 2,5 перцентиль нормальной популяции имел уровни ПКТ, составлявшие 5,0 нг/л, а 97,5 перцентиль - 46,7 нг/л. Показано, что пограничный уровень, свидетельствующий об инфекции, составляет 50 нг/л, чувствительность 77,8% и специфичность 98,5%. Положительная предиктивная ценность этого метода - 97,7%, отрицательная предиктивная ценность - 84,9%. Авторы считают, что разработанный ими тест *«впервые позволяет определение ПКТ у здоровых индивидов. Первые результаты свидетельствуют, что этот метод пригоден для дифференциации между локальными бактериальными инфекциями и неинфекционными заболеваниями»* (56).

**Определение ПКТ с помощью иммуноферментного хемилюминисцентного определения на автоматическом анализаторе.** В 2008 г. сообщено о разработке нового полностью автоматизированного метода определения концентрации ПКТ в сыворотке, названного SL-PCT (SphereLight PCT) и предназначенного для применения на анализаторе SphereLight 180 (SL180, Olympus Corp.). Метод основан на хемилюминисцентном иммуноферментном определении. Предел чувствительности 0,06 нг/мл, линейность до 200 нг/мл (57).

**Полуколичественный иммунохроматографический «Прокальцитонин Экспресс - Тест (BRAHMS PCT-Q)»** предназначен для диагностики и мониторинга бактериальных инфекций и сепсиса. Время тестирования - не более 30 мин, не требуется ни специального прибора, ни калибровки. В тесте использованы мышинные моноклональные антитела к катакальцину, которые конъюгированны с коллоидным золотом (трейсер), и поликлональные бараньи анти-кальцитониновые антитела (твердая фаза). Сыворотка или плазма пациента помещается в лунку стрипа. Трейсер связывается с ПКТ, содержащемся в образце, с последующим образованием комплекса антиген-антитело. Этот комплекс в силу капиллярности распространяется по стрипу и в зоне «опытной полоски» встречается с фиксированными анти-кальцитониновыми антителами. В результате последнего связывания формируется сэндвич-комплекс. При концентрации ПКТ  $\geq 0,5$  нг/мл сэндвич-комплекс принимает вид полосы красного цвета с разной степенью

интенсивности. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации ПКТ в образце. Сравнение окраски полосы исследуемого образца с референсным рядом окрашенных полос указывает на уровень концентрации РСТ:  $\geq 0,5$  нг/мл;  $\geq 0,5$  нг/мл;  $\geq 2$  нг/мл;  $\geq 10$  нг/мл (58).

Насколько эффективно применение такого теста в ежедневной рутинной практике? Для ответа на этот вопрос в пяти больницах проводилось проспективное исследование. На тесты наносилось по 200 мкл плазмы, (инкубация 30 мин), уровни ПКТ (согласно референсной шкале) распределяли на 4 группы: 1)  $< 0,5$  мкг/л; 2)  $>$  или  $= 0,5 - < 2$  мкг/л; 3)  $>$  или  $= 2 - < 10$  мкг/л и 4)  $>$  или  $= 10$  мкг/л. Результаты тестирования сравнивались с таковыми, полученными с помощью количественного измерения Lumitest РСТ. Показано, что результаты применения полуколичественного теста BRAHMS РСТ-Q хорошо согласуются с результатами количественного измерения ПКТ. Авторы полагают, что *«полуколичественное твердофазное иммунологическое определение позволяет быстро, просто и полуколичественно измерять ПКТ в плазме. Достоверность результатов этого теста и простота их получения достаточны для того, чтобы обеспечивать точные диагностические решения. Однако для отслеживания изменения концентраций ПКТ и для их ежедневных рутинных измерений количественное люминометрическое измерение должно быть более предпочтительно, если оно доступно»* (59).

В другом исследовании точность теста РСТ-Q оценивали при наблюдении 192 пациентов, поступивших с подозрениями на сепсис. Результаты экспресс тестирования разделяли согласно референсным значениям на 4 категории: 1)  $< 0,5$  нг/мл (118 пациентов), 2)  $0,5 - 1,9$  нг/мл (35 пациентов), 3)  $2,0 - 9,9$  нг/мл (16 пациентов) и 4)  $10 >$  или  $= 10$  нг/мл (23 пациента) и сравнивали с соответствующими результатами, полученными с помощью (ILMA)-LUMitest РСТ. В 130 случаях (67,7%) результаты обоих методов совпадали. В 56 случаях (29,2%) результаты, полученные с помощью ILMA, попадали в нижнюю или в верхнюю категорию значений, полученных с помощью РСТ-Q. В 6 случаях (3,1%) результаты были более аберрантные. В целом, как считают авторы *«РСТ-Q тест полезен для быстрого полуколичественного определения концентрации ПКТ в сыворотке и может применяться в качестве скринингового для пациентов с подозрением на системные инфекции. Однако результаты полуколичественного теста не всегда идентичны по сравнению с таковыми, полученными с помощью метода ILMA. В сомнительных случаях для получения более точных результатов и для мониторинга терапии должен рекомендоваться метод ILMA»* (60).

Можно ли применять полуколичественные РСТ-Q экспресс тесты на ПКТ для сыворотки новорожденных? Результаты 302 таких тестов, проведенных с использованием 151 образца венозной крови, собранного в первые 7 дней жизни сравнивались с таковыми, полученными с помощью количественных тестов LUMitest. Обнаружено удовлетворительное согласие между результатами обоих тестов (88%). Авторы считают, что при диагностике новорожденных *«полуколичественный ПКТ тест является быстрым, простым и полезным и может применяться в качестве дополнительного в тех случаях, когда количественное определение ПКТ не доступно»* (61).

### **Уровни ПКТ, нормальные и патологические.**

*В норме*, как ранее полагалось, концентрация ПКТ в плазме составляет менее 0,1 нг/мл; однако учитывая, что у существующих методов определения ПКТ нижняя граница измерения и есть 0,1 нг/мл, это означает, что в норме реальные уровни ПКТ доступными методами достоверно не определяются.

*Уровни ПКТ при ССВО без инфекции* как правило, менее 1 нг/мл.

*При локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений* уровень ПКТ возрастает незначительно (0,3 – 1,5 нг/мл).

*При тяжелых вирусных инфекциях, или воспалительных реакциях неинфекционного*

происхождения, уровни ПКТ или не увеличиваются вообще, или показывают лишь умеренное увеличение.

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

Уровень ПКТ выше 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует об инфекционном процессе с системным воспалением.

**Септицемия и бактериемия.** При септицемии уровень ПКТ повышен, обычно выше 2 нг/мл. Высокие уровни ПКТ при бактериемии всегда предсказывают тяжелое течение и указывают на плохой прогноз. Пороговое значение для ПКТ в случае бактериемии у детей, не леченных антибиотиками, составляет 2 нг/мл.

Уровни ПКТ выше 10 нг/мл наблюдается почти исключительно у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком.

При тяжелой генерализованной бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции с наличием системных проявлений уровни ПКТ возрастают быстро и сильно

У пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком концентрация ПКТ может возрастать до 1000 нг/мл (в 1000 раз!) и достигать 1000 нг/мл (19-29,63).

### **С-реактивный белок в диагностике воспалений**

СРБ - один из центральных компонентов ОФ – общепризнанный «золотой маркер» воспалительных процессов. «Узнает» СРБ как инфекционные факторы, имеющие отношение как бактериям и к вирусам, так и неинфекционные – например, частицы некротизированной ткани, образующиеся при ожогах, некрозах и т. д. Таким образом, изменение уровня СРБ отражает изменение тяжести воспалительного но, в общем, мало что говорит о причинах воспалительного процесса (5,6). Измерение плазменных уровней СРБ – более надежный метод оценки тяжести воспалительного процесса, чем измерение скорости оседания эритроцитов (64). СРБ относят к «главным» белкам ОФ воспаления у человека, так как возрастает он очень быстро (в первые 6-8 часов) и очень значительно (в 20-100 раз, иногда в 1000 раз). Концентрация СРБ быстро изменяется при усилении или при уменьшении тяжести воспаления. Именно поэтому измерение уровней СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии и др. (5,6).

*Уровни СРБ при различных воспалительных процессах.*

До 10—30 мг/л СРБ повышается при вирусных инфекциях, метастазировании опухолей, вялотекущих хронических и некоторых системных ревматических заболеваниях.

До 40-100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л) СРБ возрастает при: 1) бактериальных инфекциях, 2) обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний и 3) повреждении тканей (хирургические операции, острый инфаркт миокарда - ОИМ). При эффективной терапии бактериальных инфекций уровень СРБ снижается уже на следующий день, если нет – необходимо более эффективное антибактериальное лечение.

До 300 мг/л и более СРБ возрастает при: 1) тяжелых генерализованных инфекциях, 2) ожогах и 3) сепсисе, которые повышают СРБ почти запредельно.

При подозрении на сепсис новорожденных - уровень СРБ более 10 мг/л - указание на немедленное начало противомикробной терапии (у части новорожденных бактериальная инфекция может и не повышать СРБ). *Нейтропения:* у взрослого пациента уровень СРБ более 10 мг/л может быть указанием на бактериальную инфекцию. *Послеоперационные осложнения:* если в течение 4-5 дней после операции СРБ продолжает оставаться высоким (или увеличивается), это указание на развитие осложнений (пневмонии, тромбоза, раневого абсцесса). После операции уровень

СРБ будет тем выше, чем тяжелее прошедшая операция, чем более она травматична. *Сопутствующие бактериальные инфекции:* при любых заболеваниях присоединение бактериальной инфекции повышает СРБ более 100 мг/л. *Некроз тканей* вызывает ОФ, похожую на таковую при бактериальной инфекции. Такая ОФ возможна при: 1) ИМ, 2) опухолевых некрозах - тканей почек, легких, толстого кишечника.

### **Мониторинг СРБ при контроле эффективности лечения различных заболеваний.**

*Системные ревматические заболевания* резко увеличивают уровень СРБ: снижение СРБ при ревматоидном артрите указывает на эффективность терапии. *При системном васкулите* мониторинг СРБ позволяет минимизировать дозы стероидов. *При воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта:* 1) сильное повышение СРБ связано с болезнью Крона, 2) незначительное увеличение СРБ наблюдается при неспецифическом язвенном колите. При функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта СРБ обычно не повышен. *При вторичном амилоидозе* повышение СРБ коррелирует с развитием почечных осложнений. *При отторжении сердечного трансплантата* высокий СРБ связан с инфекционными осложнениями, но не свидетельствует об отторжении как о таковом. *При отторжении почечного трансплантата* сильная ОФ - один из ранних индикаторов отторжения. *При злокачественных опухолях* возможны различные изменения уровня СРБ, что зависит от: 1) присоединения инфекции, 2) некроза тканей, 3) нарушения функций органов из-за непроходимости респираторных путей или желудочно-кишечного тракта, 4) влияния иммуносупрессии и химиотерапии. Сильная ОФ и повышение СРБ наблюдается при некрозе солидных опухолей. Лимфомы редко сопровождаются тканевым некрозом и изменением спектра белков плазмы. При миеломе очень сильная ОФ - плохой прогностический признак. *Если при высоком уровне СРБ нет явных признаков воспаления или некроза больного следует обследовать на наличие онкозаболеваний!*

### **Высококчувствительное измерение СРБ и оценки сердечно-сосудистых рисков.**

Такое иммунотурбидиметрическое измерение уровней (hs-СРБ, hs – high sensitive) имеет нижнюю границу определения в 0,03-0,05 мг/л. Базовый уровень СРБ - это его концентрация в плазме практически здоровых людей: 1) без острого воспалительного процесса, 2) вне обострения хронического заболевания, 3) без перенесенных операций, 4) без травм, 5) при отсутствии некроза тканей и 6) не имеющих онкопатологии. Многочисленные исследования базовых концентраций СРБ позволили оценить вяло текущие воспалительные процессы в эндотелии, с которыми связано развитие атеросклероза и его осложнений. Показано, что повышенный при атеросклерозе базовый уровень СРБ это не просто «нейтральный свидетель» воспаления в эндотелии, но активный участник инициации и развития этого заболевания. В результате многочисленных исследований установлено, что измерения базовых уровней СРБ имеют прогностическое значение, которое позволяет оценить степень риска: 1) ОИМ, 2) мозгового инсульта, 3) внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Следует учитывать, что для стратификации риска сосудистых осложнений значимыми являются уровни СРБ ниже 10 мг/л. Если уровень СРБ выше 10 мг/л - он связан с острым воспалением, хроническим заболеванием и др. *Базовый уровень СРБ, измеряется не ранее, чем через 2 недели после исчезновения симптомов любого острого заболевания или обострения хронического заболевания.* При определении риска атерогенеза измерение hs-СРБ проводят в дублях с желательным интервалом в 2 недели. Наибольшее прогностическое значение для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний имеет совместное определение hs-СРБ и показателей обмена липидов

(5,6,65).

### **ПКТ и СРБ: могут ли повышаться без инфекции?**

Что касается ПКТ – самая распространенная точка зрения: «нет, не может, поэтому ПКТ - наилучший индикатор инфекционного процесса у тяжелобольных пациентов; более того, уровень ПКТ коррелирует с тяжестью инфекции». Увы, это не совсем так.

В 1994 г. 25 паломников, совершавших хадж, были госпитализированными с тепловым ударом в госпитале г. Мекка. Уровни ПКТ измерялись каждые 6 часов в течение суток с момента поступления. Как оказалось, у всех пациентов при поступлении уровни ПКТ были повышены (по сравнению с контрольной группой) а 20 (!) раз. К шестому часу уровень ПКТ достигал плато и оставался повышенным целые сутки (66). Провести аналогичное исследование удалось только через 9 лет. В августе 2003 г, когда во Франции столбик термометра зашкаливал за 40 С, в отделениях неотложной терапии двух парижских госпиталей оказалось 53 пациента с тепловым ударом. 14 (26%) пациентов в последствии были переведены в отделение интенсивной терапии (ОИТ). В течение 30 дней 24 (45%) пациента скончались. Медианный уровень ПКТ у всех пациентов составлял 0,58 мкг/л, 31 пациент имел уровни ПКТ выше 0,2 мкг/л («ПКТ положительные»). В группе умерших пациентов уровни ПКТ составляли 1,4 мкг/л (0,16 – 4,71), в группе выживших – 0,18 (1,12 – 1,61). У всех пациентов, переведенных в ОИТ, уровни ПКТ были повышены. «ПКТ положительные» больные имели более выраженный ССВО. Авторы полагают, что «высокие сывороточные уровни ПКТ могут наблюдаться при тепловом ударе без каких-либо сопутствующих бактериальных инфекций. При тепловом ударе ПКТ не может служить предиктором смертности, но может быть индикатором тяжести заболевания. В целом, тепловой шок может представлять модель «не септического пути» в синтезе ПКТ» (67). Отметим, что при тепловом ударе уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1 бета, интерферона - гамма) также повышены (68,69).

А недавно получены данные, согласно которым ПКТ синтезируется по «не септическому пути» и у некоторых гематологических пациентов. Так, уровни ПКТ и СРБ измеряли у 56 гемато-онкологических педиатрических больных в течение 110 последовательных эпизодов неинфекционной лихорадки, связанных с введением: 1) антител к Т-клеткам (22 пациента, группа А); 2) препарата *alemtuzumab* (моноклональные антитела CD52, САМРАТН-1Н. 8 пациентов, группа В); 3) ИЛ-2 (41 пациент, группа С); 4) с проведением профилактической трансфузии донорскими гранулоцитами (9 пациентов, группа D) и 5) с болезнью острого отторжения трансплантата (10 больных, группа E). Результаты сравнивали с шестью эпизодами сепсиса, вызванного грам-отрицательными бактериями (20 пациентов, группа F). Обнаружилось, что в большинстве неинфекционных эпизодов повышение сывороточных уровней ПКТ и СРБ было статистически неотличимо от такового при «грам-отрицательном сепсисе». Медианные значения ПКТ и СРБ (нормальными значениями считались 0,5 нг/мл и < 8 мг/л соответственно) составляли: 1) группа А – 4,34 и 59,0; 2) группа В - 10,1 и 93,5; 3) группа С – 1,11 и 175,0; 4) группа D - 1,43 и 164,0 и 5) группа E – 0,96 и 34,0. При грам-отрицательном сепсисе, 6) группа F – уровни ПКТ составляли 8,14 нг/мл. а СРБ – 120,0 мг/л. Авторы полагают, что «при указанных терапевтических процедурах ПКТ и СРБ не могут служить маркерами сепсиса» (70). Все это не позволяет считать, что ПКТ – стопроцентный маркер инфекции.

Что касается СРБ, то в высокочувствительном диапазоне (до 10 мг/л) его уровень повышается как правило, по причинам не связанным с инфекциями. Такими причинами могут быть и окисление Х-ЛПНП, приводящее к вялотекущему воспалительному процессу в эндотелии, и повышение базового уровня СРБ, вызываемое ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, гемодиализом и др. патологиями (71).

Таким образом, ни ПКТ ни, тем более, СРБ нельзя со стопроцентной уверенностью считать маркерами, связанными исключительно с воспалениями инфекционной природы.

Тем не менее, повышение ПКТ все же в большей степени связано именно с инфекциями, нежели повышение СРБ. Но насколько и в каких случаях?

### **ПКТ и СРБ при локальных инфекциях.**

Насколько надежны данные о достоверном повышении уровней ПКТ и СРБ при локальных инфекциях? Если принять, что нормальные значения концентрации ПКТ в плазме находятся ниже уровня 0,5 нг/мл, то при локальных воспалениях уровень ПКТ редко повышается выше этих значений. При очаговых инфекциях, в том числе у больных со средним отитом и с инфекциями нижних дыхательных путей, уровни ПКТ остаются ниже, чем при генерализованных инфекциях, и составляют в среднем 0,5 - 2 нг/мл. Однако если инфекция начинает распространяться на соседние ткани, уровни ПКТ могут повышаться. Повышается уровни ПКТ также при наличии замкнутых воспалительных очагов. При урологических инфекциях наблюдается корреляция уровней ПКТ с выраженностью сморщивания почки. У детей с пневмококковой бактериемией ПКТ повышается до 2 нг/мл. У взрослых больных в терминальном состоянии и с выявленным инфекционным очагом ПКТ может повышаться значительно (62). Подчеркнем еще раз, что уровни ПКТ от 0,5 до 2,0 нг/мл – это «серая зона».

### **«Различает» ли ПКТ инфекции, вызванные грамм-отрицательными и грамм-положительными бактериями?**

В зарубежной медицинской литературе есть особый термин – «время от двери до иглы» (“door-to-needle” time) обозначающий время, которое проходит от момента поступления пациента с признаками сепсиса, до решения, какой антибиотик применять. Длительность этого времени – вопрос жизни и смерти (72). Но и в тех случаях, когда «время от двери до иглы» не велико, после «первого применения иглы», 25% пациентам с сепсисом приходится, согласно статистике, изменять режим антибиотикотерапии. Ибо только к этому моменту успевают данные о том, какая именно инфекция Грам-положительная (ГП) или Грамм-отрицательная (ГО) имеет место (73).

Как говорилось, индукция синтеза ПКТ следует за индукцией провоспалительных цитокинов. Известно, что воспалительный процесс индуцируется ГО и ГП бактериями по-разному, в зависимости от природы их клеточных стенок. Действительно, *in vitro* уровень ПКТ в супернатанте культуры клеток человека, стимулированных липополисахаридом (основной компонент внешней мембраны ГО бактерий), был выше уровня ПКТ в супернатанте клеток, стимулированных мурамиловым пептидом (основной компонент внешней мембраны ГП бактерий) (74). Проявится ли такая разница *in vivo*? Ранее сообщалось, что в случаях инфекционных эндокардитов уровни ПКТ были выше тогда, когда в гемокультурах обнаруживались ГО штаммы, чем когда обнаруживались ГП штаммы. Уровни СРБ этой разницы не улавливали (75). Результаты недавней работы по анализу 97 эпизодов ГО бактериемии (ГОб) и 52 эпизодов ГП бактериемии (ГПБ), показали, что уровни ПКТ при ГОб выше, чем при ГПБ. Более того, оказалось, что более высокие уровни ПКТ независимо связаны с ГОб. В целом, для ГОб уровень ПКТ, составлявший 16,0 нг/мл имел положительное предиктивное значение, составлявшее 83% и отрицательное предиктивное значение, составлявшее 73%. Уровни СРБ и число лейкоцитов разницы между обоими типами сепсисов не выявляли. Авторы делают вывод: «у критически больных с клиническим сепсисом грамм-отрицательная бактериемия может быть связана с более высокими уровнями ПКТ, чем грамм-положительная бактериемия и притом, независимо от тяжести заболевания» (76).

### **ПКТ при инфекционном эндокардите**

Вариабельность клинической манифестации инфекционных эндокардитов (ИЭ)

делает их диагностику затруднительной. Но если при ИЭ уровни ПКТ повышены, это может помочь решить данную проблему. Действительно, оказалось, что у пациентов с ИЭ медианные уровни ПКТ составляли 6,56 нг/мл. При этом пограничный уровень ПКТ в 2,3 нг/мл имел чувствительность 81% и специфичность 85%, отрицательное предиктивное значение 92%, положительное предиктивное значение 72% (77). С целью выяснения надежности измерения ПКТ для диагностики эндокардита и зависимости уровней ПКТ и от типа патогенов, вызывающих ИЭ, проводилось проспективное наблюдение 77 пациентов, госпитализированных по поводу трансторакальной эхокардиографии (transthoracic echocardiography) с целью выявления у них ИЭ. У 15 пациентов ИЭ была действительно подтверждена. Как оказалось, у пациентов без ИЭ средние уровни ПКТ составляли 6,9 (+/- 21,6) мкг/л и 6,4 (+/-11,7) мкг/л при подтвержденном ИЭ. У 8 пациентов с ИЭ и с бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus*, уровни ПКТ были значительно выше, чем у больных с ИЭ, вызванными другими типами бактериемии (13,1 против 0,435 мкг/л). И хотя уровни ПКТ были очень высокими у пациентов с бактериемией, вызванной *S. aureus*, у больных с бактериемией, вызванной *Streptococcus viridans*, (а это обычный казуативный агент ИЭ), уровни ПКТ были на удивление низкими. Авторы полагают, что: «измерение сывороточных уровней ПКТ может быть использовано для ранней диагностики ИЭ, связанных с *S. aureus*» (78).

### **ПКТ и СРБ в дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных инфекций**

Хотя уровни ПКТ, характерные для локальных бактериальных и вирусных инфекций лежат, как говорилось, в «серой зоне», насколько надежным может быть измерение ПКТ и СРБ для различения вирусных и бактериальных инфекций? Чтобы ответить на этот вопрос у 360 детей, госпитализированных с подозрением на бактериальную или вирусную инфекцию, определяли уровни ПКТ, СРБ, ИЛ-6 и интерферона-альфа. У 46 детей с септицемией или с бактериальным менингитом средний уровень ПКТ составлял 46 мкг/л (медианное значение 17,8). У 44 из этих 46 детей (95,6%) уровни ПКТ были > 1 мкг/л. У 59 из 78 детей (75,6%) с локальной бактериальной инфекцией и у которых были отрицательные гемокультуры, уровни ПКТ также были > 1 мкг/л (чувствительность 83%). И только у 16 из 236 детей (6,8%) с вирусными инфекциями уровни ПКТ были > 1 мкг/л. (специфичность 93%). У 9 из 10 детей с ССВО (9%) уровни ПКТ были низкими.

Что касается СРБ, то его уровни > или =20 мг/л наблюдались у 61 из 236 детей с вирусными инфекциями (26%) и у 105 из 124 детей с бактериальными инфекциями (85%). Уровни ИЛ-6 > 100 пг/ мл были у 14% детей с вирусными инфекциями и у 53% детей с бактериальными. Секреция интерферона-альфа найдена у 77% детей с вирусными инфекциями и у 8,6% с бактериальными. Авторы делают вывод: «для различения между вирусными и бактериальными инфекциями уровни ПКТ=или>1 мкг/л имеют лучшую специфичность, чувствительность и лучшие предиктивные значения, чем уровни СРБ, ИЛ-6 и интерферона-альфа. При инвазивных бактериальных инфекциях уровни ПКТ более высокие; пограничный уровень ПКТ в 1 мкг/л указывает на тяжесть заболевания при локальной бактериальной инфекции и помогает в отделении неотложной терапии принять решение об антибиотикотерапии». И, в целом, авторы заключают: «ПКТ в отделении неотложной терапии полезен для дифференциации у детей бактериальной и вирусной инфекции и для принятия решения об антибиотикотерапии» (79).

Справедливость этих важных рекомендаций была подтверждена в более масштабном исследовании, включавшем уже 436 детей. Как оказалось, у 53 детей с септицемией и с бактериальными менингитом концентрация ПКТ была 41,3 +/- 77,4 мкг/л. У 274 детей с вирусными инфекциями - 0,39 +/- 0,57 мкг/л. У 109 детей с локальной бактериальной инфекцией (и отрицательными гемокультурами) - 3,9 +/- 5, 9 мкг/л. У 126 детей с локальной или системной бактериальной инфекцией ПКТ был > 1 мкг/л (чувствительность 78%). У 258 детей с вирусными инфекциями уровни ПКТ были < 1 мкг/л

л (специфичность 94%).

При этом для дифференциации между бактериальными и вирусными инфекциями уровни СРБ  $>$  или  $=$  20 мг/л (специфичность 85% и чувствительность 73%), уровни ИЛ-6  $>$  100 пг/мл (48% чувствительности и 82% специфичности), интерферона-альфа  $>$  0 УИ/мл (76% чувствительности и 92% специфичности). Сделан вывод: «*в педиатрическом отделении неотложной терапии для дифференциации между бактериальными и вирусными инфекциями уровни ПКТ=или $>$ .1 мкг/л имеют лучшую специфичность, чувствительность и лучшие предиктивные значения, чем уровни СРБ, ИЛ-6 и интерферона-альфа*» (80).

В другом исследовании у 173 пациентов, поступивших с симптомами лихорадки и/или воспалительного процесса, измеряли уровни ПКТ, СРБ и количество лейкоцитов. У 60 больных (группа 1), были бактериальные или грибковые инфекции, а у 113 пациентов (группа 2) – воспалительные заболевания, не связанные с бактериальными инфекциями. У 39 пациентов первой группы (65%) уровни ПКТ были  $>$  0,5 нг/мл, у 3 пациентов второй группы с вирусными инфекциями уровни ПКТ были повышены слабо (0,7; 0,8 и and 1,1 нг/мл соответственно). Все остальные пациенты второй группы имели уровни ПКТ  $<$  0, 5 нг/мл. При этом уровни ПКТ были более чувствительны и специфичны для дифференциации бактериальных и вирусных инфекций, чем уровни СРБ и количество лейкоцитов. Авторы делают вывод, что в их исследовании «*уровни ПКТ  $>$  1,2 нг/мл всегда были очевидностью бактериальной инфекции и указанием на начало антибиотикотерапии*» (81).

Острый респираторный синдром – ТОРС (severe acute respiratory syndrome SARS), более известный как атипичная пневмония, вызывается коронавирусом SARS-CoV. Как и в других случаях вирусной пневмонии, пациенты с ТОРС имели низкие уровни ПКТ (82).

### **ПКТ «отличает» бактериальные менингиты от вирусных**

Как только что сказано, определение ПКТ в сыворотке крови – это чувствительный метод для дифференциации вирусных и бактериальных менингитов у взрослых и детей. Вирусные, или т.н., «асептические менингиты» вызываются чаще всего энтеровирусами (вирусами коксаки, эховирусами) и антибиотикотерапия для них, в лучшем случае, бесполезна. Как быстро отличить эти два типа менингитов? Для решения этой весьма актуальной проблемы было проведено большое количество исследований.

Так, в относительно раннем исследовании 59 детей поступивших с подозрением на менингит было найдено, что 18 детей с острым бактериальным менингитом имели сывороточные уровни ПКТ, составлявшие 54,5 мкг/л (4,8 - 110). А у 41 ребенка с вирусным менингитом уровни ПКТ составляли только 0, 32 мкг/л, (0 - 1,7 мкг/л). При антибиотикотерапии уровень ПКТ в плазме быстро снижался. Измерение СРБ разницы между указанными типами менингитов не выявляло (83). В другом наблюдении уровни ПКТ определяли у 105 лиц, из которых 23 имели бактериальный менингит, 57 – вирусный, остальные имели подозрение на менингит. Бактериологический и химический анализы спинно-мозговой жидкости (СМЖ) указанные типы менингитов не различали. Однако «*пограничный уровень ПКТ в сыворотке  $>$  0,2 нг/мл практически со стопроцентной чувствительностью диагностировал именно бактериальный менингит*» (84). Более того, в недавнем исследовании показано, что среди 167 детей, поступивших с подозрением на менингит, 21 ребенок имел его бактериальную форму, для которой были характерны уровни ПКТ  $>/=$  0,5 нг/мл и которые, по мнению авторов, «*имели наилучшие предиктивные значения для дискриминации между вирусным и асептическим менингитом у детей*» (85).

Еще одна трудность – как отличить бактериальные менингиты от не бактериальных в случае отрицательных результатов мазков СМЖ по Грамму? В специальном исследовании при наблюдении 18 больных с подтвержденным бактериальным менингитом и 133 пациентов с не бактериальным менингитом (возраст 35 +/- 15 лет) было

установлено, что «при неотложных состояниях и при отрицательных результатах окраски мазков по Грамму наилучшим индикатором бактериального менингита являются повышенные уровни ПКТ». Уровни СРБ такой характеристикой обладали также, но в меньшей степени. Так, уровни СРБ в при бактериальном менингите были 13 (9 - 17) мг/л, а в сыворотке пациентов с бактериальным менингитом – 162 (39 - 275) мг/л, сывороточные уровни ПКТ составляли при не бактериальном менингите – 0,07 (0 - 0,08) нг/мл и 3,75 (0,1 – 6,16) нг/мл при бактериальном (86).

Таким образом, значительно повышенные сывороточные уровни ПКТ характерны именно для бактериальных менингитов. Происходит ли при этом повышение ПКТ в СМЖ?

### **ПКТ и СРБ в СМЖ при бактериальных и вирусных менингитах.**

В сравнительно раннем исследовании в сыворотке и в СМЖ измеряли уровни ПКТ, СРБ и сывороточного амилоидного белка А (САБ А) у 30 взрослых пациентов с бактериальным, вирусным и с микотическим менингитом, контрольная группа 12 лиц с не воспалительными заболеваниями ЦНС. Очень высокие сывороточные уровни ПКТ (более 1 мкг/л) были обнаружены у всех 7 пациентов с бактериальным менингитом, при этом эти уровни коррелировали с тяжестью заболевания, *однако в СМЖ уровни ПКТ были низкими и одинаковыми во всех группах. Очень высокие уровни СРБ в СМЖ (более 100 мг/л) были у всех 7 пациентов с бактериальным менингитом*, а относительно высокие уровни СРБ были у 10 лиц с вирусным менингитом. Высокие уровни САБ Б (более 10 мкг/л) были обнаружены у всех пациентов с бактериальным и микотическим менингитом и у 95% лиц с вирусным менингитом (87). В другом исследовании, опубликованном в том же 2001 г., уровни ПКТ в сыворотке и в СМЖ измеряли у 20 взрослых пациентов с бактериальным менингитом и у 25 с вирусным. Медианный уровень ПКТ в сыворотке у всех больных бактериальным менингитом составлял 6,45 нг/мл (0,25 – 43,76), а при вирусном менингите – 0,27 нг/мл. И только у 11 лиц с бактериальным менингитом уровни ПКТ были повышены и в СМЖ. Тем не менее, авторы полагают, что «уровни ПКТ в сыворотке и в СМЖ > 0,5 нг/мл – надежный индикатор инфекции ЦНС, имеющий максимальные положительные предиктивные значения и высокие отрицательные предиктивные значения» (88). И действительно, в дальнейшем было подтверждено, что у детей высокие уровни ПКТ в сыворотке и в СМЖ характерны для бактериального менингита (89). Недавно показано, что «концентрация общего белка в СМЖ > или = 0,5 г/л) и уровень ПКТ в сыворотке > или = 0,5 нг/мл - это хорошие маркеры для дифференциации бактериальных и асептических менингитов у детей возрастом от 28 дней до 16 лет» (90). В общем, можно полагать, что измерение ПКТ в СМЖ может быть полезным дополнительным приемом для диагностики бактериального менингита. Однако полной ясности в этом вопросе пока нет.

### **ПКТ и СРБ в мониторинге эффективности терапии бактериального менингита.**

Традиционно считается, что у пациентов с подозрением на менингит и с положительным мазком СМЖ диагноз бактериального менингита считается доказанным, дополнительные тесты уже не требуются и антибиотикотерапия должна начинаться немедленно (91).. Проблема, как уже говорилось, однако, в том, что в 30-40% случаев бактериальных менингитов мазки, окрашенные по Граму, наличия бактерий не показывают (84,92,93). Недавно, была сформулирована рекомендация (*Meningitest*), согласно которой при диагностированных согласно правилу Нигрович, Nigrovic Rule (94) бактериальных менингитах антибиотикотерапию следует начинать при сывороточных уровнях ПКТ > или = 0,5 нг/мл (95). Затем, как убедительно показано, при эффективной терапии бактериального менингита концентрация ПКТ быстро снижается. Действительно,

наблюдали 50 пациентов (средний возраст 55 лет), у 48 из которых при поступлении сывороточный ПКТ был выше 0,5 нг/мл. Бактериальная инфекция была документирована у 45 пациентов. У 21 пациента казуативным агентом был *Streptococcus pneumoniae*, у 9 - *Neisseria meningitidis*, у 6 - *Listeria monocytogenes*, у 5 - другие стрептококки, у 2 - *Haemophilus influenzae*, у 2 - другие бактерии. Среднее время «от двери до иглы» составляло 160 мин (60 - 280 мин). Медианное значение сывороточного ПКТ при поступлении составляло 4,5 мг/мл (2,8 - 10,8). Сывороточный ПКТ на второй день составлял 2 мг/мл (0,9 - 5,0). Уровень СРБ при поступлении был 120 (21-241) мг/мл и на 2 день - 125 (121-240) мг/мл. Антибиотикотерапия была эффективной для всех пациентов. Люмбальная пункция, сделанная в течение 48 - 72 часов после поступления пациентов показала стерилизацию СМЖ у 34 больных. 5 пациентов (10%) во время госпитализации скончались от причин, не связанных с инфекциями. Авторы полагают, что «при подходящей антибиотикотерапии бактериального менингита сывороточные уровни ПКТ быстро снижаются» (96).

### **ПКТ и СРБ при сепсисе.**

В классическом исследовании (опубликовано в 1996 г), при наблюдении 337 пациентов с ССВО и с сепсисом было обнаружено, что уровни ПКТ составляли (нг/мл): 1) при ССВО (без инфекции) - 0,6 (215 пациентов); 2) при ССВО + инфекция 6,6 (53 пациента); 3) при ССВО + септицемия 8,5 (49 пациентов) и 4) при ССВО + септический шок - 34,7 (20 пациентов) (97). В другом исследовании, у 16 пациентов с ССВО без инфекции, у 7 с сепсисом и у 12 с септическим шоком, измерение уровней ПКТ и СРБ продемонстрировало, что медианные уровни ПКТ (нг/мл) при: 1) ССВО без инфекции составляли 0,6 (0,1 - 3,4); 2) при сепсисе 5,4 (0,9 - 47,7); 3) при септическом шоке 73,4 (9,6 - 824,1) и достоверно различались между этими тремя группами пациентов. При этом медианные уровни СРБ составляли (мг/л): 1) при ССВО без инфекции 138 (3 - 488); 2) при сепсисе 233 (14 - 266 и 3) при септическом шоке 174 (22 - 341) и достоверно между этими группами больных не различались. Авторы делают вывод, что «СРБ повышается как при воспалительном процессе, так и при инфекции и не может быть хорошим индикатором тяжести инфекции у пациентов с ССВО. ПКТ - хороший индикатор тяжести инфекции и полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым ССВО» (98). В еще одном проспективном исследовании при наблюдении 53 пациентов с септическим шоком было найдено, что у всех больных ПКТ и СРБ были повышены и составляли в среднем >0,5 нг/мл и > 10 мг/л соответственно. У впоследствии не выживших пациентов уровни ПКТ и СРБ были самыми высокими. В группе выживших пациентов уровни ПКТ понижались через 48 ч, а уровни СРБ снижались только через 120 ч. Авторы полагают, что «уровни ПКТ и СРБ, измеренные при поступлении слабо предсказывают исход заболевания, однако снижение уровней ПКТ и СРБ связано с повышением вероятности выживания. В этом отношении ПКТ более ранний маркер, чем СРБ» (99).

При наблюдении 70 взрослых пациентов, поступивших в ОИТ, медианные уровни ПКТ составляли (нг/мл): 1) при ССВО без инфекции 0,4; 2) при локальных инфекциях 1,4; 3) при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке 3,65. Уровни СРБ были (мг/л): 1) 79,9 (ССВО без инфекции), 2) 95,3 (локальные инфекции) и 3) 115,6 мг/л (сепсис и септический шок). При полиорганной недостаточности уровни ПКТ повышались сильнее, чем уровни СРБ. Авторы полагают, что: «ПКТ лучший маркер сепсиса, чем СРБ. Динамика ПКТ имеет лучшую корреляцию с тяжестью инфекции и дисфункцией органов, чем таковая у СРБ» (100). В сравнительно не большом проспективном исследовании (255 пациентов) было обнаружено, что для ПКТ наилучшим пограничным уровнем для диагностики сепсиса был 0,47 нг/мл, а для СРБ - 128 мг/л. Максимальный уровень СРБ при сепсисе и тяжелом сепсисе наблюдался на 24-48 после поступления. Уровни ПКТ при поступлении пациентов с травмами были выше в тех случаях, когда затем развивались

септические осложнения - 3,4 (2,63 – 12,71) нг/мл против 1,2 (0. 5-5,2) нг/мл (при травмах без инфекционных осложнений). Авторы полагают, что *«результаты измерения уровней ПКТ и СРБ, вместе с бактериологическими данными могут быть полезными для диагностики сепсиса. При этом уровни ПКТ более тесно связаны с тяжестью инфекцию и могут применяться для прогноза течения заболевания»* (101). В совсем недавнем проспективном и многоцентровом исследовании наблюдали 20 пациентов без ССВО, 9 с ССВО, 34 с сепсисом и 19 с тяжелым сепсисом. У больных с тяжелым сепсисом медианные уровни ПКТ составляли 36,1 нг/мл, без сепсиса – 0,6. При пограничном уровне ПКТ, равном 2,0 нг/мл чувствительность определения тяжелого сепсиса составляла 94,7%. СРБ такой диагностической характеристикой не обладал. Полагается, что *«определение уровней ПКТ может быть полезным не только для диагностики сепсиса, но и для дифференциации между сепсисом и тяжелым сепсисом»* (102). Проведенный мета-анализ (49 опубликованных статей, 33 исследования, 3943 пациентов, 1828 мужчин, 922 женщины, средний возраст 56,1 лет, 1825 пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом или с септическим шоком, 1545 пациентов с неинфекционным ССВО, уровень смертности 29,3%.) позволил сделать вывод, что *«ПКТ является хорошим биологическим диагностическим маркером сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у трудно диагностируемых критически больных пациентов. ПКТ должен быть включен в правила диагностики сепсиса и в клиническую практику отделений интенсивной терапии»* (47).

### **ПКТ и СРБ при респираторных инфекциях**

Самый частый источник системных инфекций – легкие. Инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронической обструктивной болезни легких, астма, пневмония) обуславливают почти 10% заболеваемости и смертности во всем мире. 75% всех доз антибиотиков, назначаются именно для лечения острых респираторных инфекций, тогда как большинство из них имеют вирусную этиологию и антибиотики для их терапии, бесполезны (103). А избыточное применение антибиотиков – это основная причина массового распространения антибиотикоустойчивых патогенных штаммов (104). Поэтому, необходимость оправданного уменьшения применения антибиотиков имеет как большое экономическое значение, так и медицинское – в конечном счете это позволяет более эффективно бороться с патогенными штаммами, пока они не стали устойчивыми к антибиотикам (105,106).

### **ПКТ и СРБ и инфекции нижних дыхательных путей у детей и взрослых**

В большом и весьма детальном исследовании, итоги которого опубликованы в 2007 г., сообщается о результатах измерений уровней ПКТ, неоптерина и СРБ: 1) у 139 пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) с подтвержденной бактериальной этиологией и 2) у 128 детей с ИНДП с вирусной этиологией. Контрольная группа - 146 здоровых лиц. Показано, что у 95% пациентов уровни СРБ были выше 10 мг/л (в контрольной группе такие уровни СРБ были только у 4,1% лиц). Медианные значения уровней СРБ были почти в 2 раза выше у пациентов с острой бактериальной инфекцией, нежели у больных с острыми вирусными инфекциями (91,7 против 58,1 мг/л) и в 60 раз выше чем у здоровых лиц (91,7 против 1, 5 мг/л). Медианные концентрации ПКТ были в 2 раза выше у пациентов с ИНДП бактериальной этиологии, чем у больных с вирусной этиологией (0,18 мкг/л против 0,08 мкг/л) и в 5 раз выше, чем в контрольной группе (0,18 против 0,03 мкг л). Неоптерин был повышен (> 10 нмол/л) у 96,9% больных с ИНДП вирусной этиологии. У 91,1% пациентов с бактериальными ИНДП и в контрольной группе уровни неоптерина были нормальными. Медианные уровни неоптерина у пациентов с вирусными ИНДП были в 2 раза выше, чем

у больных с бактериальными ИНДП (30,5 против 18,7 нмоль/л) и в 5 раз выше, чем в контроле (30,5 против 5,8 нмоль/л). В целом, медианные и средние уровни СРБ составляли > 10 мг/л, как при бактериальных, так и при вирусных ИНДП. Медианные и средние уровни ПКТ были > 10 мкг/л при бактериальных ИНДП в отличие от ИНДП, вызванных вирусами или атипичными возбудителями. Повышенные концентрации неоптерина (медианное значение – 30,55 нмоль/л) было характерным для ИНДП вирусной этиологии, но не бактериальной. В целом, показатели диагностической специфичности и чувствительности пограничных значений ПКТ, СРБ и неоптерина для дифференциации между бактериальными и вирусными ИНДП таковы:

**ПКТ Чувствительность (%), Специфичность (%)**

> 0,1 мкг/л 60,4 79,6

> 0,5 мкг/л 36,0 90,5

**СРБ**

> 10 мг/л 95,0 55,5

> 20 мг/л 87,8 62,0

**Неоптерин**

> 10 нмоль/л 96,9 54,0

> 15 нмоль/л 86,7 69,5

В общем, согласно результатам этого исследования уровни СРБ  $10 > \text{мг/л}$  и ПКТ  $> 0,1 \text{ мкг/л}$  в 60 – 95% случаев указывают на бактериальную инфекцию, а уровни неоптерина  $> 10 \text{ нмоль/л}$  в 97% случаев указывает на вирусную инфекцию. Авторы совершенно справедливо полагают, что *«для дискриминации между бактериальными и вирусными ИНДП и для правильной терапии ИНДП бактериальной этиологии наиболее эффективной может быть комбинация из двух или трех маркеров»* (107).

**ПКТ и СРБ в диагностике ИНДП и в мониторинге их терапии, направленной на недопущение передозировки антибиотиков.**

В четырех больших исследованиях (наблюдалось более 1200 пациентов) анализировали результаты терапии больных с подозрением на ИНДП, исходно полагая, что если пациент выздоровел без применения антибиотиков, то он и не имел серьезного инфекционного заболевания. Было найдено, что:

- при ПКТ менее 0,1 мкг/л – антибиотикотерапия не целесообразна, инфекции нет,
- при ПКТ 0,26 и 0,5 мкг/л - необходимо начать прием антибиотиков, есть указание на возможную бактериальную инфекцию,
- если ПКТ после 1-3 дней приема антибиотиков остается ниже 0,1 мкг/л, прием следует прекратить,
- при ПКТ 0,5 мкг/л – это серьезное указание на серьезную инфекцию и на серьезную необходимость антибиотикотерапии. Эти же уровни ПКТ рекомендованы и для пациентов, которые принимали антибиотики и до поступления в отделение неотложной помощи (108,109).

**ПКТ, СРБ и внебольничная пневмония (ВБП)**

Своевременное и правильное назначение антибиотиков значительно улучшает результат терапии ВБП, а задержка в их назначении на 4 часа связана со значительным повышением летальности таких больных (110). Таким образом, быстрая дифференциация бактериальной и вирусной ВБП – задача жизненно важная. В относительно ранних исследованиях показано, что ПКТ – чувствительный и специфический индикатор для дискриминации между бактериальной или вирусной ВБП у детей, поступивших с этим

диагнозом (111). Однако, что касается взрослых пациентов с ВБП, то, как полагают авторы, «в этих случаях ПКТ более является полезным прогностическим маркером, нежели индикатором бактериальной этиологии ВБП» (112). Несколько иные результаты были получены в другом исследовании, когда наблюдали 126 детей, госпитализированных по поводу рентгенографически подтвержденной пневмонии. Уровни ПКТ, СРБ измеряли при поступлении или в первый день госпитализации. Этиологию пневмонии определяли с помощью панели, обнаружившей 6 бактериальных и 11 вирусных штаммов. В целом, у 54% пациентов была определена бактериальная пневмония и у 32% - вирусная. В 14% случаев этиологию пневмонии определить не удалось. У детей с бактериальной пневмонией (по сравнению с вирусной) уровни ПКТ были значительно повышены (медианное значение ПКТ – 2,09 нг/мл против 0.56), повышенными были и уровни СРБ (медианное значение 95мг/л против 54). Однако значения уровней ПКТ и СРБ при бактериальной и вирусной пневмонии заметно перекрывались. А уровни ИЛ-6 в обеих группах не различались. При ПКТ, равном или выше 2,0 нг/мл, СРБ равном или выше 150 мг/л. или при ИЛ-6 равном или выше 40 пг/мл, специфичность этих показателей для бактериальной пневмонии превышала 80%. Чувствительность же этих показателей при этих пограничных значениях была: для ПКТ – 50%; для СРБ – 31% и для ИЛ-6 – 34%. Авторы полагают, что «определение сывороточных уровней ПКТ, СРБ и ИЛ-6 имеет мало значения для дифференциации у детей бактериальной и вирусной пневмонии. Однако у некоторых пациентов с очень большими показателями уровней ПКТ, СРБ и ИЛ-6 в сыворотке бактериальная пневмония вероятна» (113).

Может ли измерение уровней ПКТ «отличить» ВБП пневмонию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis* от ВГП, вызываемой *Pneumocystis jiroveci*, часто встречающейся при инфицировании ВИЧ-1. Наблюдали 266 больных, поступивших с диагнозов ВГП. Данные микробиологических исследований были получены на 169 пациентов: 44 имели пульмонарный туберкулез (ПТБ), 31 имели пневмонию, связанную с *P. jirovecii* (ПЖР) и 35 больных – бактериальную пневмонию (БП). Уровни ПКТ при ПТБ составляли 4,16 нг/мл, при ПЖР – 1,138 нг/мл и 19,48 нг/мл при БП. Сделан вывод: «у пациентов с ПТБ, ПЖР и БП уровни ПКТ значительно отличаются. Измерение уровней ПКТ может быть важным для дифференциации ВБП, вызываемой *Mycobacterium tuberculosis* от пневмонии, вызываемой *Pneumocystis jiroveci*, часто имеющей место при инфекции ВИЧ-1» (114). Весьма показательны результаты исследования, в котором эффективность антибиотикотерапии ВГП оценивалась в зависимости от уровней ПКТ. Согласно стандартным рекомендациям, таким пациентам назначалась антибиотикотерапия в течение 7 – 21 дней. Группе из 302 больных антибиотики назначали только после измерения уровней ПКТ. При этом:

- 1) при ПКТ меньшем 0,1 мкг/л назначение антибиотика строго не одобрялось,
- 2) при ПКТ менее 0,25 мкг/л – не одобрялось,
- 3) при ПКТ более 0,25 мкг/л - одобрялось и
- 4) при ПКТ более 05, мкг/л – строго одобрялось.

В контрольной группе больных (151 человек) антибиотики назначались без мониторинга уровней ПКТ. Оказалось, что успех лечения был одинаковым в обеих группах, однако мониторинг уровней ПКТ значительно снизил назначение антибиотиков и длительность их применения (115).

Однако мониторинг уровней ПКТ не только помогает снизить дозы антибиотиков, но и предсказывает риск смертности у пациентов с ВБП. Так, при наблюдении 1671 пациента с ВБП найдено, что степень повышения уровней ПКТ и СРБ соответствовала степени тяжести ВБП. Однако при этом у 70 пациентов, которые впоследствии скончались, уровни ПКТ при поступлении были значительно выше, чем у выживших пациентов, причем предикторские характеристики у ПКТ были выше, чем таковые у СРБ (116). Показано, также, что уровни ПКТ, повышающиеся в течение 3 дней у пациентов с тяжелой ВБП - это показатель плохого прогноза. А уровни ПКТ у интубированных

пациентов, составлявшие на третий день 0,95 мкг/л, - знак положительного прогноза. Более высокие уровни ПКТ были связаны с осложнениями и летальностью (117,118). В другом исследовании, включавшем наблюдение за 545 пациентами с ИНДП, поступивших в отделение неотложной терапии, показано, что измерение уровней ПКТ в меньшей степени, высокочувствительное измерение СРБ повышают точность традиционной диагностики (рентгенография) ВБП (119).

Надежен ли тест на ПКТ для диагностики ВБП, вызванной *Legionella pneumophila*? При ретроспективном исследовании наблюдали 29 больных с подтвержденной ВБП, вызванной легионеллой, найдено, что при поступлении у 93% пациентов уровни ПКТ были > 0,1 нг/мл, у 86% > 0,25 нг/мл и у 82% > 0,5 нг/мл. У пациентов с неблагоприятным течением болезни уровни ПКТ при поступлении составляли 4, 27 (2,46 – 9,49) нг/мл против 0,97 (0,29 – 2,44) нг/мл у больных с благоприятным исходом. При этом уровни СРБ при поступлении составляли 282 (218 - 343) мг/л при тяжелом течении болезни против 201 (147 – 279) мг/л при благоприятном течении. При поступлении, пациенты с пограничным уровнем ПКТ составлявшим 1,5 нг/мл имели значительно повышенный риск летальности или риск помещения в отделение интенсивной терапии (120).

### **ПКТ и СРБ в оценках тяжести ВБП.**

Каков оптимальный алгоритм для оценки степени тяжести ВБП, связанной с ССВО? При определении уровней ПКТ и СРБ у 167 пациентов, поступивших с обострением хронической обструктивной пневмонии, было найдено, что у всех были повышены уровни ПКТ и СРБ. При этом степень повышения этих уровней коррелировала с длительностью последующей госпитализации (121).

В другом исследовании наблюдали 88 пациентов, имевших ВБП, как связанную, так и не связанную с ССВО. Из 88 больных, 15 (17,0%) имели тяжелую ВБП, 43 (48,9%) – умеренную и 30 (34,1%) – легкую ВБП. 87 больных (98,8%) имели уровни СРБ выше 30 мг/л и только 30 больных (34,1%) имели ПКТ выше 0,5 нг/мл. 93,3% (28 из 30) больных с легкой формой ВБП были «ПКТ отрицательными». 48,3 % (28 из 58) больных с умеренной или тяжелой формой ВБП были «ПКТ положительными». Авторы считают, что «для оценки тяжести ВБП при первом визите уровни ПКТ более пригодны, чем уровни СРБ» (122).

Острый респираторный синдром (ОРС - acute respiratory distress syndrome) это тяжелое заболевание легких, характеризующееся воспалением легочной паренхимы с сопутствующим выделением медиаторов воспаления и гипоксемией, часто приводящее к полиорганной дисфункции. Полиорганная дисфункция, в свою очередь, является потенциально летальной и обычно требует искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и пребывания в отделении интенсивной терапии. В проспективном исследовании в течение 14 месяцев наблюдали 22 больных с ОРС, вызванным ВБП. 17 больных (77,3%) были живы в течение 14 дней после поступления, 5 (22,7%) – скончались. У выживших уровни ПКТ составляли 9,83 +/- 3,54 против 106,70 +/- 67,86 нг/мл у впоследствии умерших. Авторы полагают, что «уровень ПКТ, измеренный в течение 72 часов после поступления больных с ОРБС - предиктор смертности пациентов с ОРС, вызванным ВБП» (123).

В большом многоцентровом проспективном исследовании 1651 пациент с ВБП был стратифицирован на 4 группы согласно уровням ПКТ (нг/мл). 1 группа - ПКТ меньше 0,1; 2 группа - ПКТ больше 0,1 и меньше 0,25; 3 группа - ПКТ больше 0,25 и меньше 0,5 и 4 группа - ПКТ больше 0,5. К группе 1 относилось 32,8% пациентов, группе 2 – 21,6%, группе 3 – 10,2%, к группе 4 – 35,4% пациентов. Оценивалась связь между уровнями ПКТ и летальностью в течение 30 дней. Показано, что в данных случаях, ПКТ имел умеренные предиктивные характеристики летальности: специфичность составляла 35%, чувствительность – 92%. (124).

Таким образом, в целом уровни ПКТ достаточно хорошо отражают степень

тяжести ВБП и надежно прогнозируют ее исход.

### **ПКТ – индикатор легочной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов**

Бактериальные легочные инфекции – это весьма частые осложнения у иммунокомпрометированных пациентов, при которых результаты микробиологического тестирования, как правило, сильно запаздывают, а их действительное значение часто искажается антибиотикотерапией. При наблюдении 107 иммунокомпрометированных пациентов (с онкологическими заболеваниями крови и перенесших трансплантации органов) показано, что у таких пациентов повышенные уровни ПКТ и СРБ четко предсказывали последующее развитие инфекций (125).

### **ПКТ, СРБ и пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ).**

Инфекции, связанные с ИВЛ, представляют серьезную проблему. Закономерно, что изучению диагностической эффективности измерений уровней ПКТ и СРБ у пациентов с пневмонией, связанной с ИВЛ, посвящено большое количество исследований, результаты которых хорошо согласуются. В частности, при наблюдении 20 пациентов с указанным диагнозом, подтвержденным микробиологически, было найдено, что ПКТ как маркер указанной пневмонии имел чувствительность 78% и специфичность 97%. СРБ – имел чувствительность 56% и специфичность – 91%. По мнению авторов, *«измерение уровней ПКТ может быть надежным методом диагностики пневмонии, связанной с ИВЛ, исключая ложно положительные результаты»* (126). В аналогичном исследовании у 58 пациентов с повреждениями мозга и с ИВЛ уровни ПКТ, СРБ и сывороточного амилоидного белка измеряли при поступлении и на 3-4 день. Как оказалось, повышенные при поступлении уровни ПКТ 1,4 нг/мл против 0,2 были ассоциированы с последующим развитием пневмонии, связанной с ИВЛ (чувствительность 76% и специфичность 75%). СРБ и сывороточный амилоидный белок такими диагностическими не обладали. Авторы считают, что *«ПКТ может быть полезным маркером, предсказывающим раннее развитие пневмонии, связанной с ИВЛ»* (127). В другом исследовании измерения ПКТ и СРБ проводили у 44 пациентов, более 48 часов находившихся на ИВЛ и исходно не имевших подозрений на инфекции. В последствии в 20 случаях возникли подозрения на инфекцию, но их подтверждение было получено только в 9 случаях. Именно у этих больных и были повышенные уровни ПКТ. При этом уровни СРБ у больных без инфекций были ниже, чем при пневмонии, связанной с ИВЛ. Но у больных с пневмонией и у больных с неподтвержденным подозрением на таковую повышенные уровни СРБ не различались. В целом, наилучшей чувствительностью и специфичностью (78 и 97% соответственно) отличался ПКТ. СРБ как маркер имел низкую чувствительность (56%), но высокую специфичность (91%) (128).

Критический анализ 572 научных статей, посвященных измерению ПКТ для диагностики пневмонии, связанной с ИВЛ, показал, что *«по сравнению данными бактериологических исследований, цитологических анализов, включающих определение воспалительных клеток и окрашивание по Граму, наиболее перспективным для диагностики пневмонии, связанной с ИВЛ, является определение сывороточных уровней ПКТ и СРБ»* (129).

Мониторинг сывороточных уровней ПКТ дает также ценную информацию и о динамике тяжести пневмонии, связанной с ИВЛ. 75 пациентов наблюдали в течение 28 дней, не умершие за этот период считались выжившими. Терапевтическое вмешательство не проводилось. Выжили 50% из 20 пациентов, которым были назначена неадекватная антибиотикотерапия и 65,5% из 55 больных, которым была назначена адекватная антибиотикотерапия. Показано, что уровни ПКТ и СРБ, измеренные при поступлении и на

4 день антибиотикотерапии, предсказывали исход заболевания. Так, у выживших медианные уровни ПКТ при поступлении были 1,1 нг/мл и 0,4 на 4 день. У не выживших, ПКТ при поступлении был 1,6 нг/мл и 3,6 нг/мл на 4 день. Уровни СРБ при поступлении у выживших были 180 мг/л, на 4 день – 112 мг/л. У не выживших, СРБ при поступлении был 197 мг/л, а на 4 день 176 мг/л. Авторы делают важный вывод: *«при пневмонии, связанной с ИВЛ, снижение уровней ПКТ напрямую связано с выживанием»* (130).

В целом, сывороточные уровни ПКТ – полезный и надежный диагностический маркер пневмонии, связанной с ИВЛ и показатель ее тяжести (131).

### **ПКТ и СРБ при диабетических язвах нижних конечностей**

Инфекции трофических язв, связанных с диабетической стопой, представляют весьма серьезные проблемы, которые могут приводить к ампутациям нижних конечностей. Трудности ранней дифференциальной диагностики не инфицированных язв, язв, колонизированных нормальной микрофлорой и язв, инфицированных вирулентными бактериями, часто приводят к серьезным обострениям этих патологий.

Наблюдалось 49 пациентов с язвами диабетической стопы, у 27 пациентов были подтверждены инфекции, 22 пациента составляли «неинфекционную группу». При поступлении у «инфекционных пациентов» (по сравнению с «неинфекционными») были заметно повышены уровни ПКТ, СОЭ, количество лейкоцитов и в меньшей степени уровни СРБ. Наилучший пограничный уровень для ПКТ был 0,08 нг/мл (чувствительность 77%, специфичность 100%), а для СРБ - 320 мг/л (чувствительность 29% и специфичность 100%). Авторы утверждают, что *«ПКТ может быть полезным диагностическим маркером для инфицированных язв диабетической стопы»* (132).

Во втором исследовании наблюдались 93 пациента, имевших эпизоды язвы диабетической стопы и не получавших антибиотиков в течение 6 месяцев, контрольная группа – 102 диабетических пациента без указанных язв. Определялись уровни СРБ, ПКТ, орзумукоида и гаптоглобина, а также количества лейкоцитов и нейтрофилов. Показано, что наилучшим образом инфицированные от не инфицированных язв отличал пограничный уровень СРБ, составляющий 17 мг/л, сходными характеристиками обладали и повышенные уровни ПКТ, остальные проверенные индикаторы таких характеристик не имели. Авторы считают, что *«измерение уровней СРБ и ПКТ может иметь значение для дифференциальной диагностики инфицированных и не инфицированных язв у суб-групп диабетических пациентов и для соответствующей антибиотикотерапии»*. Но подчеркивают, что *«для рутинного использования ПКТ и СРБ для этих целей необходимо дополнительные исследования»* (133).

### **ПКТ и СРБ при нейтропении.**

В клинической практике, пациенты с лихорадкой, связанной с нейтропенией, не имеют микробиологически и клинически определяемых признаков инфекций. Поэтому и необходим специфический и чувствительный маркер, который независимо от подсчета лейкоцитов, позволял бы проводить раннюю диагностику инфекций в случае нейтропенической лихорадки. В проспективном исследовании уровни ПКТ, СРБ и СОЭ определяли у 49 педиатрических пациентов, имевших 60 эпизодов нейтропенической лихорадки и находившихся под интенсивной химиотерапией. У всех пациентов уровни ПКТ и СРБ (но не СОЭ) были выше, чем в контрольной группе. Однако у пациентов, не имевших подтвержденных инфекций, медианные концентрации ПКТ снижались сразу после начала лихорадки. А у пациентов с подтвержденными инфекциями уровни ПКТ снижались только через 48 часов. Авторы полагают, что *«измерение концентрации ПКТ лучший диагностический параметр для определения этиологии педиатрической нейтропенической лихорадки, пригодный для оценки тяжести связанной с ней инфекции и для прогнозирования длительности ее течения»* (134).

## **ПКТ в диагностике малярии.**

Повышенные уровни ПКТ наблюдаемые при заболеваниях, вызванными некоторыми простейшими, сходны с таковыми при бактериальных инфекциях. Так, уровни ПКТ значительно повышены при мелиоидозе и при малярии, вызванной *Plasmodium falciparum* (135). Показательно исследование, в котором уровни ПКТ измеряли у 27 пациентов (Таиланд) с осложненной малярией до, во время и после терапии с помощью препаратов *artesunate* и *mefloquine*. Исходное количество паразитов составляло 290 680 шт./мкл. При поступлении уровни ПКТ были повышены у 26 больных, медианная концентрация составляла 40 нг/мл (0,04 – 662): нормальной полагалась концентрация ПКТ < 0,5 нг/мл. При терапии уровни ПКТ снизились до 1,3 нг/мл (0,01 – 6,5). Исходные уровни ПКТ коррелировали с титром паразита и с тяжестью заболевания (136). В другом исследовании уровни ПКТ определяли у 38 пациентов, вернувшихся из Африки и имевших симптомы малярии. У 15 из них было подтверждено наличие *Plasmodium vivax*, у одного - *Plasmodium falciparum* и у остальных 17 были обнаружены оба возбудителя. При поступлении и в течение первого дня уровни ПКТ оставались в среднем 5,3 нг/мл, затем они снижались со снижением тяжести заболевания. Авторы полагают, что для диагностики малярии «пограничный уровень ПКТ, составляющий 2 нг/мл имел 52% чувствительности, положительную предиктивную специфичность в 74% и отрицательную предиктивную специфичность, равную 71%» (137).

При наблюдении 66 пациентов, 36 из которых имели малярию без осложнений, 30 больных имели тяжелую малярию с осложнениями и 6 имели фатальную малярию, было обнаружено, что уровни ПКТ коррелировали с численностью паразитов. Самые низкие уровни ПКТ были у больных без осложнений (1,07 нг/мл), при осложненной малярии уровни ПКТ составляли 10,67 нг/мл, при фатальной малярии уровни ПКТ были >25 нг/мл. Авторы считают, что: «при подозрении на малярию измерение уровней ПКТ, особенно целесообразно в медицинских центрах, в которых нет опыта определения численности паразитов» (138).

Повышены уровни ПКТ и при трехдневной малярии, однако (наблюдали 37 больных), при этом корреляции уровней ПКТ с численностью паразитов *Plasmodium falciparum* обнаружено не было, Авторы полагают, что это свидетельствует о «различных патофизиологических путях малярии» (139). В недавнем исследовании у 25 пациентов с не осложненной малярией были обнаружены уровни ПКТ составлявшие, 3,0 +/- 4,6 нг/мл (0,1-19,7), коррелировавшие с численностью паразита и с тяжестью заболевания, но не с уровнями СРБ. (140).

## **ПКТ и СРБ при грибковых инфекциях.**

Грибковые инфекции, в частности кандидоз, могут создавать тяжелые проблемы, особенно в отделениях интенсивной терапии. И прогноз сильно зависит от стадии, на которой грибковая инфекция будет обнаружена. Чем позже – тем хуже. В проспективном исследовании наблюдались 52 пациента, поступивших с подозрением на инвазивный кандидоз. Уровни ПКТ в сыворотке определяли на 1, 3 и 5 день после поступления. Показано, что в случаях вероятного и подтвержденного кандидоза уровни ПКТ были значительно повышены и, более того, эти уровни имели прогностическое значение. Авторы считают, что «повышенные уровни ПКТ свидетельствуют не только о бактериальной инфекции, но также могут указывать и на инвазивный кандидоз, в особенности, в отделении интенсивной терапии» (141). Отметим, что в ранних работах показано, что измерение уровней ПКТ у пациентов, перенесших трансплантацию, может служить указанием на присоединение грибковой инфекции, в частности – диссеминированного кандидоза (142).

Но возможно ли по ПКТ различать бактериальные и грибковые инфекции? Похоже,

что, по крайней мере, иногда, «да». Так, показано, что у недоношенных новорожденных с перинатальными инфекциями уровни ПКТ и СРБ были значительно повышены. При этом ПКТ «отвечал» на бактериальную инфекцию сильнее - 10,8 +/- 1,4 нг/мл, чем СРБ - (15 +/- 5 мг/л.), чувствительность 99% против 88%. При грибковых инфекциях у новорожденных «ответ» ПКТ составлял 6,7 +/- 0,8 нг/мл, а «ответ» СРБ 9 +/- 7 мг/л. (чувствительность 77% и 58% соответственно). Авторы полагают, что *«у преждевременно рожденных детей, имеющих перинатальные инфекции, ПКТ как диагностический маркер инфекции более чувствителен, чем СРБ. Для лучшей идентификации и мониторинга бактериальных и грибковых инфекций в течение перинатального периода оба этих маркера можно использовать по отдельности или вместе»* (143). В другом исследовании наблюдались 35 взрослых пациента с бактериемией и 15 с кандидемией (при отсутствии у всех пациентов нейтропении). Как обнаружилось, уровни ПКТ были выше при бактериемии, чем при кандидемии. Более того, *низкий уровень ПКТ был независимым предиктором кандидемии. По отношению к сепсису, вызванному кандидозом, уровни ПКТ выше 5,5 нг/мл имели отрицательное предиктивное значение, составлявшее 100% и положительное предиктивное значение, составлявшее 65,2%. Авторы полагают, что «высокие уровни ПКТ у критических больных, не имеющих нейтропении, но с клиническим сепсисом, скорее всего, исключают кандидемию»* (144).

Отметим, что у пациентов с иммунодефицитом измерение уровней ПКТ не является индикатором тяжелой грибковой инфекции (145).

### **ПКТ и СРБ при хирургии**

Как быстро отличить воспаление, связанное острофазным ответом на некроз тканей в месте хирургического вмешательства, от начала присоединения инфекции?

***ПКТ и СРБ в кардиохирургии.*** В одном из ранних исследований в течение 1 года наблюдались 563 пациента, перенесших операции на сердце. У 7 больных (1,2%) после сердечно-легочного шунтирования развились системные инфекции, у 8 (1,4%) больных были локальные инфекции. Найдено, что при присоединении инфекции уровни ПКТ составляли 10,86 (3,28 - 15,13) нг/мл против 0,12 (0,08-0,21) и затем, по мере терапии, снижались к пятому дню до 0,51 - 0,85 нг/мл. При этом уровни СРБ также были значительно повышены, но не демонстрировали динамики, направленной к нормализации. Так, в первый день СРБ был 164,5 (137 - 223) мг/л против 1,95 (1,1 - 2,8) мг/л (этот уровень был перед операцией), а на пятый день - 181,1 (134 - 189,6) мг/л. В группе больных с локальными инфекциями ПКТ повышен не был, но были значительно повышены уровни СРБ. Так, в первый день СРБ был 165,9 (96,6 - 181,6) мг/л против 3,7 (2 - 4,3) мг/л, (перед операцией) и 98 (92,8 - 226,2) мг/л на пятый день. У больных без инфекционных осложнений послеоперационные уровни ПКТ повышались незначительно и составляли: преоперативный - 0,13 (0,08 - 0,19) нг/мл: на первый день - 0,46 (0,26 - 0,77) нг/мл: на третий день 0,37 (0,2 - 0,65) нг/мл и на пятый день - 0,24 (0,11 - 0,51) нг/мл. При этом уровни СРБ были: перед операцией: 1,75 (0,6-2,9) мг/л; в первый день - 97,5 (74,5-120) мг/л: в третий день - 114 (83,05 - 168,5) мг/л и в пятый день - 51,4 (27,4 - 99,8) мг/л.. Таким образом, как утверждают авторы, ***«высокий ПКТ/высокий СРБ указывает на системную инфекцию, низкий ПКТ/высокий СРБ - указывает на острофазный ответ или на локальные инфекции в ранах, но не на системную инфекцию»***. Авторы делают окончательный вывод: *«...ПКТ наиболее пригоден для различения между острофазным ответом, (происходящим после сердечно-легочного шунтирования или при локальных раневых инфекциях) и между системными инфекциями, при этом дополнительное измерение СРБ повышает специфичность»* (35).

Весьма показательны результаты аналогичного исследования, в котором уровни ПКТ и СРБ определяли: 1) у 12 пациентов с шунтированием коронарных артерий и

с сердечно-легочными шунтами (группа 1); 2) у 12 пациентов с сердечно-легочными шунтами и без шунтов коронарных артерий (группа 2) и 3) у 3 больных, подвергшихся сосудистой хирургии с сердечно-легочными шунтами. Уровни ПКТ и СРБ в сыворотке измеряли перед операцией, в конце операции и ежедневно в течение 8 дней. Уровни ПКТ на первый день после всех типов операций возрастали и составляли в среднем 1,1 – 1,4 нг/мл и оставались в течение 5 дней менее, чем 5 нг/мл, а затем снижались во всех трех группах. При этом у 19 больных с ССВО уровни ПКТ составляли 1,79 нг/мл, а у 17 больных без ССВО - 0,34 нг/мл. Уровни СРБ возрастали также и составляли на 3-4 день во всех группах 150-200 мг/л. Уровни ПКТ и СРБ измерялись также у 10 других больных (7 с недостаточностью кровообращения, 2 с активным эндокардитом, 1 с септическим шоком). У этих больных уровни ПКТ составляли: 6,2 нг/мл (эндокардит), 129 нг/мл (недостаточность кровообращения) и 230 нг/мл (септический шок). Уровни СРБ были повышены у всех данных больных, независимо от патологии. Авторы считают, что *«степень подъема уровней ПКТ на первый день после кардиохирургии не зависит от типа операции и имеет (в благоприятных случаях) транзиторный характер; после операционные уровни ПКТ превышающие 5 нг/мл с высокой степенью убедительностью указывают на после операционные осложнения»* (146).

Сходные результаты были получены при наблюдении пациентов, перенесших сердечно-легочное шунтирование и у которых в течение 8 дней также определялись уровни ПКТ и СРБ. В момент начала анестезии уровни ПКТ составляли 0,17 +/- 0,08 нг/мл, затем достигали пика в первый день (1,08 +/- 1,36 нг/мл) и к третьему дню снижались до нормальных. У 97 пациентов с подозрением на инфекцию уровни ПКТ определяли вместе с уровнями СРБ, параллельно проводился микробиологический анализ. Среди них 17 имели пневмонию, 16 бактериемию, 9 медиастинит, 12 – септический шок. У 43 остальных пациентов на основе микробиологических тестов инфекция была исключена. **ПКТ.** Оказалось: 1) у не инфицированных пациентов сывороточные уровни ПКТ составляли 0,41 +/- 0,36 нг/мл; 2) у больных с септическим шоком 96,98 +/- 119,61 нг/мл; 3) при пневмонии уровни ПКТ составляли 4,85 +/- 3,31 нг/мл; 4) при бактериемии – 3,57 +/- 2,98 нг/мл и 5) при медиастините ПКТ оставался низким 0,8 +/- 0,58 нг/мл. В целом, для предсказания инфекции наилучший пограничный уровень ПКТ был равен 1,0 нг/мл, чувствительность составляла 85%, специфичность 95%, положительное предиктивное значение 96%, отрицательное предиктивное значение 84%. У пациентов с септическим шоком уровни ПКТ выше, чем у больных с кардиогенным шоком 96,98 +/- 119,61 нг/мл против 11,30 +/- 12,3 нг/мл. *Для дифференциации между кардиогенным и септическим шоком наилучший пограничный уровень ПКТ – 10 нг/мл, чувствительность 100%, специфичность 62%.* **СРБ.** Сывороточные уровни СРБ были повышены у всех групп пациентов, независимо от различий в группах. Для предсказания инфекций с помощью СРБ пограничный уровень в 50 мг/л был чувствительным на 84%, но имел низкую специфичность – 40%. Авторы делают вывод, что *«кардиохирургия с сердечно-легочным шунтированием приводит к подъему уровней ПКТ, достигающих пика в первый после операционный день. В случае лихорадки, сывороточные уровни ПКТ – надежный маркер инфекции у пациентов, перенесших кардиохирургию, за исключением пациентов, принимавших антибиотики. При послеоперационной недостаточности кровообращения, концентрация ПКТ > 10 нг/мл это указание на септический шок»* (147).

Показательны результаты исследования, в котором ПКТ и СРБ определяли на 7 день после операции (22 пациента, коронарное шунтирование). Исходные уровни ПКТ (после наложения анестезии) у пациентов, у которых в последствии не

развились осложнения (группа А), составляли 0,11 +/- 0,09 нг/мл, у больных с последовавшими осложнениями (группа В) – 0,20 +/- 0,21 нг/мл. После операции в группе А было незначительное повышение ПКТ, а в группе В - значительное, достигавшее > 0,5 нг/мл. Исходные уровни СРБ в группе А были 1,44 +/- 1,30, в группе В - 1,58 +/- 1,35 нг/мл, затем уровни СРБ повышались в обеих группах. После статистического и корреляционного анализа выяснилось, что изменение уровней ПКТ предсказывает осложнения после хирургии, а изменение уровней СРБ – нет. В общем, *повышение уровней ПКТ от 0,20, 0,40 и до 0,60 нг/мл указывают на повышение риска осложнений после кардиохирургии на 5%, 26% и 69% соответственно* (148).

Синдром остановки кровообращения (Post-cardiocirculatory arrest syndrome) может быть связан с ранним воспалительным ответом и, возможно, с толерантностью к эндотоксину. Плазменные уровни ПКТ и СРБ измеряли (через 12 и 24 ч) у 11 детей (не старше 14 лет), поступивших после остановки сердца. У выживших пациентов уровни ПКТ возрастали через 12 ч после остановки сердца, а затем, между 12 и 24 ч более не повышались. У не выживших пациентов уровни ПКТ повышались и после 12 час. Через 24 часа после остановки сердца у выживших медианные уровни ПКТ составляли 22,7 нг/мл (0,2 – 41,0) против 205,5 нг/мл (116,6 – 600,0) у умерших. Уровни СРБ были повышены в обеих группах больных и друг от друга достоверно не отличались. Авторы считают, что *«при синдроме остановки кровообращения определение ПКТ в первые 24 часа может быть маркером смертности»* (149).

**ПКТ и СРБ при других типах хирургии.** В результате наблюдения 50 пациентов, перенесших разные типы хирургических вмешательств, было показано, что *пограничный уровень ПКТ в 1,1 нг/мл предсказывал развитие сепсиса с чувствительностью в 81% и со специфичностью 72%*. Повышенные после операции уровни СРБ и ИЛ-6 такой способностью не обладали (150). Показательны данные по измерению уровней ПКТ и СРБ после декорткации при плевральной эмпиеме. На второй день после операции уровни ПКТ достигали 43,55 нг/мл, а СРБ - 384,0 мг/л. Затем у 90% больных уровень ПКТ к седьмому дню быстро снижался, уровень СРБ снижался слабо, только у 54% пациентов на седьмой день он достиг 100 мг/л и ниже. Таким образом, уровни ПКТ имели лучшую корреляцию с динамикой тяжести инфекции, чем уровни СРБ (151).

Похоже, что разные типы хирургических вмешательств вызывают разную интенсивность *неинфекционного ССВО*. Так, в недавнем исследовании у 48 пациентов уровни ПКТ и ИЛ-6 измеряли перед разными операциями на легких, сразу после операций, через 6 часов и затем на 1, 3 и 5 послеоперационные дни. 6 пациентов подверглись элективной пневмоэктоми, 20 лобэктомии, 22 - резекции сегмента (wedge resection). Во всех группах больных уровни ПКТ и ИЛ-6 после хирургии возрастали и достигали максимума через 6 ч (ПКТ) и на первый день (ИЛ-6). Время, за которое уровни ПКТ и ИЛ-6 возрастали от типа операции не зависело. Однако уровни ПКТ и ИЛ-6 при лобэктомии и сегментной резекции были выше, чем при пневмоэктоми. Авторы делают важный вывод: *«разные типы грудной хирургии связаны с разным после операционным синтезом ПКТ и ИЛ-6»* и предупреждают, что *«до того, как будут установлены пограничные уровни, ПКТ и ИЛ-6, предсказывающие послеоперационные осложнения, должны быть установлены ожидаемые значения повышения уровней ПКТ и ИЛ-6 при разных типах хирургических процедур»* (152).

Критический анализ статей, опубликованных в 1990 – 2006 гг., и касающихся вопроса об изменении уровней ПКТ после хирургических вмешательств, приводит

к общему заключению, что «в подавляющем большинстве не осложненных случаев, сывороточный ПКТ достигает пика через 24 ч после операции и возвращается к норме в течение первой недели. Пограничные уровни ПКТ, свидетельствующие о наступающем сепсисе, находятся в диапазоне от 1 до 5 нг/мл и при этом по отношению к динамике тяжести сепсиса, динамика ПКТ более показательна, чем динамика уровней СРБ. Повышение уровней ПКТ предшествует усилению тяжести сепсиса, развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу». При отторжении трансплантата уровни ПКТ не повышаются, но резко возрастают после бактериальной или грибковой инфекции. При системных инфекциях уровни ПКТ значительно выше, чем при локальных. Наличие вирусных инфекций по изменению уровней ПКТ определить трудно. Авторы делают общий вывод: «скорее динамика уровня ПКТ, а не его абсолютные значения может быть важной для идентификации пациентов с инфекционными осложнениями после кардиохирургии. ПКТ полезен для дифференциации отторжения трансплантированного сердца и/или легкого от бактериальной и грибковой инфекции» (153).

Итак, некоторые предварительные итоги. **ПКТ**. Если после операции возникает неинфекционный ССВО, то происходит кратковременное транзитное и небольшое повышение уровня ПКТ. Если на этом фоне развивается *инфекционный ССВО*, уровни ПКТ повышаются сильно, отражают динамику тяжести септического процесса и прогнозируют его исход. Однако ПКТ не может ценить динамику тяжести *неинфекционного ССВО* в послеоперационном периоде. **СРБ**. Повышение после операции уровней СРБ связано, (по крайней мере), с «неинфекционным» ССВО, такое повышение может длиться достаточно долго и отражать динамику нормализации в послеоперационный период. При присоединении инфекции уровень СРБ может повышаться дополнительно, однако такое повышение, происходящее в течение 1 - 3 дней после операции, не может быть достоверным индикатором присоединения инфекции.

В целом, сочетанное послеоперационное измерение уровней ПКТ и СРБ и их последующий мониторинг может: 1) достаточно надежно дифференцировать инфекционный и неинфекционный ССВО, 2) четко отражать динамику тяжести обоих процессов и 3) достоверно прогнозировать исход операции.

### **ПКТ и СРБ при ожогах.**

Ожоги вызывают сильный ССВО, мощным индуктором которого являются частицы некротизированных тканей. При ожогах происходит массивная индукция ОФ воспалительного ответа. При этом повышаются уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ и СРБ (154). Напомним, что диагностическая роль ПКТ открыта именно при ожогах. В ранних исследованиях обнаружено, что наиболее высокие уровни ПКТ были у ожоговых пациентов, умерших от ранних респираторных осложнений, связанных, как тогда полагалось, с ингаляцией продуктов горения, вызывающей, в свою очередь, как предполагалось, гиперкальцитонемию (17, 155). Более детальная картина получена в последующем исследовании, когда у 40 пациентов с ожогами, покрывавшими не более 30% поверхности тела (33 из них страдали также от ингаляции продуктами горения) при поступлении и затем регулярно измеряли уровни ПКТ, ИЛ-6, ФНО-альфа и эндотоксина. Действительно, все пациенты имели повышенные уровни ПКТ и ИЛ-6 при отсутствии какой-либо подтвержденной инфекции. При этом уровни эндотоксина и ФНО-альфа оставались низкими или вообще не обнаруживались. Существенно, что уровни ПКТ и ИЛ-6 коррелировали с тяжестью ожогов кожного покрова. При этом уровни ПКТ не были связаны с ингаляцией продуктами горения. Авторами сделан вывод, что «на момент поступления ПКТ и ИЛ-6 – прогностические факторы смертности, но менее надежные

*стандартные клинические показатели тяжести ожога»* (156). С другой стороны, именно присоединение инфекции и развивающийся затем сепсис - наиболее частые причины смерти после ожогов. Действительно, еще в 1993 г было обнаружено, что степень повышения ПКТ после ожогов (наблюдали 9 больных), достигавшая 120 нг/мл, было тесно связана с инфекционными осложнениями, острыми септическими эпизодами и с их тяжестью (157).

Так можно ли дифференциально оценить тяжесть и динамику неинфекционного и инфекционного ССВО при ожогах? Может быть, для ожогов с присоединившейся инфекцией и для ожогов без таковой характерны разные пограничные уровни ПКТ?

Уровни ПКТ измеряли у 19 пациентов с различными ожогами (медианное значение – 30% поверхности тела). У 9 пациентов наблюдался сепсис. Именно у этих пациентов и были, по сравнению «не септической группой», самые высокие уровни ПКТ: на второй день после ожога – 0,4 мкг/л против 0,2; на четвертый день 1,0 мкг/л против 0,3; на седьмой день - 5,5 против 0,3; на девятый день 10,0 против 0,5; на двенадцатый - 4,2 против 0,4 и на четырнадцатый день 1,7 против 0,5 мкг/л. Три пациента, у которых ПКТ превышал 15 мкг/л, скончались от полиорганной недостаточности, вызванной септическим шоком. Изменение при этом уровней СРБ было менее выраженным и не достигало статистической достоверности. Авторы сделали вывод, что *«ПКТ – это высоко эффективный лабораторный параметр для диагностики тяжелых инфекционных осложнений после ожогов»* (158). Еще одно исследование. У 27 пациентов со средней площадью ожогов в 51% (20-91%) ПКТ измеряли при поступлении и затем трижды в неделю. Все пациенты были разделены на три группы: А – без септических осложнений, В - выжившие после септических осложнений и С – умершие после септических осложнений. При поступлении у 24 больных уровни ПКТ составляли в среднем 2,1 нг/мл, у трех, поступивших с электрическими ожогами – ПКТ был в среднем 15,7 нг/мл. При этом пиковые уровни ПКТ коррелировали с тяжестью ожогов, а уровни СРБ – нет. Пиковые значения ПКТ были значительно повышены в группах В и С (49, 8+/-76.9 нг/мл), в группе А – 2,3+/-3.7 нг/мл. Самые высокие уровни ПКТ были зафиксированы непосредственно перед смертью (86,8 +/- 97 нг/мл). У семи пациентов с ингаляционными травмами третьей степени через 24 ч после поступления связи между уровнями ПКТ и ингаляционными повреждениями не было, но на следующие дни у всех пациентов с ингаляционными травмами третьей степени развились септические осложнения. При поступлении корреляции между уровнями ПКТ и площадью, пораженной ожогами обнаружено не было, однако такая корреляция проявилась в последние дни наблюдения. Авторы делают вывод, что при ожогах *«пограничный уровень в 3 нг/мл является надежным для указания на тяжелую бактериальную или грибковую инфекцию. Уровни выше 10 нг/мл обнаружены только в ситуациях, угрожающих жизни из-за системной инфекции. Индивидуальная динамика ПКТ у конкретного пациента более важный показатель, чем абсолютные значения уровней ПКТ»* (159). В другом исследовании наблюдались 43 ожоговых пациента, у которых измерялись уровни ПКТ, СРБ, количество белых кровяных клеток, количество нейтрофилов и температура тела. Ежедневно пациенты классифицировались по трем признакам: А - не системное воспаление, В - системное воспаление без инфекции, С – инфекционное системное воспаление (сепсис). Пациенты групп С и В характеризовались уровнями ПКТ, составлявшими 11,8 +/- 15,8 и 0,63 +/- 0,43 нг/мл соответственно. При этом показатели лейкоцитов, нейтрофилов и температуры тела у пациентов этих групп не отличались. Уровни СРБ были повышены во всех трех случаях, но между группами В и С достоверно не различались (160). В совсем недавнем исследовании наблюдали 25 пациентов, поступивших с ожогами, составлявшими 40 +/- 17% (20 - 86%) площади тела. У 84% из них основными осложнениями были инфекции респираторного тракта. Пграничные уровни ПКТ, характеризовавшие инфекцию, составляли в среднем 0,534 нг/мл с чувствительностью 42,4% и специфичностью 88,8%, однако уровни СРБ были более чувствительны и специфичны. Авторы полагают, что

*«ПКТ как диагностический маркер ожогового сепсиса не превосходит СРБ и показатель количества лейкоцитов. Измерение ПКТ не достаточно для диагностики послеожогового сепсиса у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии» (161).*

**ПКТ и СРБ при ожогах у детей.** А какова картина динамики ПКТ и СРБ при ожогах у детей? Такая же, как у взрослых? Уровни СРБ измерялись у 57 детей, поступивших с ожогами площадью от 3 до 92% поверхности тела (ПКТ не измерялся). Подъем уровня СРБ полагался таковым при повышении концентрации СРБ до 30 мг/л или на 10 мг в день. Показано, что повышение уровней СРБ правильно предсказывает развитие сепсиса (эффективность 82%). У «не септических» пациентов уровень СРБ не повышался (специфичность 69%). Повышение СРБ всегда происходило за 2,3 +/- 0,5 дня до развития клинически диагностируемого сепсиса (162). В другом исследовании, при наблюдении 20 детей с ожогами найдено, что уровень ПКТ равный или выше 5 нг/мл – это индикатор сепсиса. Однако чувствительность при этом составляла 42%, специфичность 67%, а эффективность – 57%. Весьма существенно, что даже в тех случаях, когда повышение ПКТ точно указывало на сепсис, соответствующее измерение ПКТ проводилось в среднем на 20 часов позже того момента, когда сепсис был или диагностирован хирургом, или определен на основании измерения СРБ и/или на основе подсчета количества тромбоцитов. Авторы полагают, что *«ПКТ не является таким же эффективным индикатором раннего сепсиса у детей с ожогами, как СРБ или как показатель количества тромбоцитов» (162).* В целом, сочетанное измерение динамики уровней ПКТ и СРБ после ожогов – ценный индикатор ССВО и последующего присоединения инфекции.

### **ПКТ и СРБ при шоках**

Является ли ПКТ специфическим индикатором септического шока или на «несептический» шок ПКТ «!реагирует» также как же, как и на септический? У пациентов с септическим шоком (62 человека) и с кардиогенным шоком (13 лиц) при поступлении измеряли уровни ПКТ, СРБ и лактата. На первый день ПКТ был выше у пациентов с септическим шоком, чем у больных с кардиогенным шоком (\*медианное значение ПКТ – 14 нг/мл против 1 нг/мл). При пограничном уровне 1 нг/мл чувствительность ПКТ в дифференциации пациентов с септическим шоком от пациентов с кардиогенным шоком составляла 95%, а чувствительность – 54%. СРБ такой дискриминирующей способностью не обладал. Уровни СРБ смертности не предсказывали. Уровни лактата были неспецифическим прогностическим фактором. У пациентов с септическим шоком и с более высокими уровнями ПКТ была более высокая вероятность летальности. В целом, пограничный уровень ПКТ в 6 нг/мл дифференцировал и прогнозировал выживших и умерших пациентов с септическим и не септическим шоком с чувствительностью в 87,5% и со специфичностью в 45% (163).

### **ПКТ и СРБ при травмах**

Повышается ли уровень ПКТ при травмах, не сопровождающихся инфекцией? Если «да» - связаны ли уровни ПКТ с тяжестью «асептической травмы»? Наблюдался 21 пациент, поступивший с травмами. Показателями степени тяжести травмы служили активности в плазме общей креатинкиназы и лактатдегидрогеназы. Обнаружилось, что уровень ПКТ демонстрировал ранний (после травмы) транзиторный подъем, а подъем СРБ происходил с некоторой задержкой. При этом высоты пиков ПКТ и СРБ коррелировали с количеством поврежденных тканей и количеством жидкости, замененном в первый день. В течение первых трех дней у 90% пациентов развилось генерализованное системное воспаление, не связанное с инфекцией. Авторы полагают,

что «ранний транзитный выход ПКТ в кровообращение, который наблюдается после тяжелых травм, еще не связанных с инфекциями, и количество циркулирующего ПКТ представляется пропорциональным тяжести повреждения тканей и тяжести потери жидкости» (164). Более детальные данные были получены, когда уровни ПКТ и СРБ у тех же пациентов были измерены на седьмой день после поступления. Оказалось, что в этот период уровни СРБ оставались повышенными у всех пациентов, уровни ПКТ повысились только у тех, у кого развился сепсис (165). В сравнительно большом исследовании наблюдали 406 пациентов с тяжелыми травмами. Оказалось, что *при механических травмах уровни ПКТ пропорциональны тяжести травмы (достигают пика между первым и третьим днем) и затем снижаются*. У больных, у которых травмы не имели тяжелых последствий, уровни ПКТ составляли  $1,1 \pm 0,2$  нг/мл. У пациентов с развившимся ССВО уровни ПКТ были выше. Самые высокие уровни ПКТ отмечались у пациентов с сепсисом ( $6,9 \pm 2,5$  нг/мл в первый день) и у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности ( $5,7 \pm 2,2$  нг/мл в первый день), у которых в течение 14 следующих дней концентрация ПКТ повышалась. В целом, уровни ПКТ, которые в первые три дня были равны или выше 5 нг/мл, предсказывали развитие тяжелого ССВО, сепсиса и полиорганной недостаточности. Авторы делают вывод, что «*рутинный анализ уровней ПКТ позволяет проводить раннее распознавание посттравматических осложнений*» (166). В другом исследовании показано, что уровни ПКТ и СРБ у большинства из 90 пациентов, поступивших с различными травмами, возрастали умеренно, достигали максимальных значений на 1 – 2 день после поступления и затем быстро снижались. Однако динамика уровней СРБ была более медленной, чем динамика уровней ПКТ. Осложнения (инфекция, сепсис) более часто наблюдались у пациентов с уровнями ПКТ выше 1 нг/мл, повышение уровней СРБ развития осложнений не предсказывало. Авторы считают, что «*быстрое по времени и умеренное (по уровню) повышение уровня ПКТ, связано с травмами; (при отсутствии осложнений происходит быстрое падение ПКТ): повышение уровней ПКТ является основанием для наиболее раннего (по сравнению с динамикой СРБ) прогноза развития сепсиса*» (167).

**ПКТ и СРБ при травмах мозга.** Наблюдались 62 пациента, поступивших с серьезными травмами мозга. У больных без ССВО уровни ПКТ (в плазме) составляли  $0,4 \pm 0,6$  нг/мл, с ССВО -  $3,05 \pm 9,3$ , с сепсисом  $5,5 \pm 12,5$  нг/мл. Сходная закономерность обнаружена и у пациентов небольшими травмами мозга, в этих случаях ПКТ был  $0,06 \pm 0,9$  нг/мл, у пациентов с умеренными травмами -  $0,8 \pm 0,7$  нг/мл и у пациентов с тяжелыми травмами мозга -  $1,2 \pm 1,9$  нг/мл. Для СРБ (в плазме) подобных закономерностей не обнаружено. Кроме того, выявлена связь между уровнями ПКТ и летальностью, для СРБ подобной картины также не отмечено (168). У 22 детей, перенесших травмы мозга, исходные медианные значения уровня ПКТ в СМЖ были повышены (по сравнению с контрольной группой) почти в 3 раза и составляли  $0,41$  ( $0,15 - 2,14$ ) нг/мл против  $0,12$  ( $0,00 - 0,24$ ). У детей, получивших травмы мозга из-за жестокого обращения, уровни ПКТ в СМЖ составляли  $0,31$  ( $0,29 - 0,50$ ) нг/мл (169).

В целом, характер изменений ПКТ и СРБ после хирургических операций, ожогов и травм сходен. Сходной в этих случаях является и стратегия измерений уровней ПКТ и СРБ.

### **СРБ и ПКТ при ренальных заболеваниях**

**ПКТ и СРБ при гемодиализе.** Вызывают ли ренальные патологии и гемодиализ «неинфекционное» повышение ПКТ? В двухлетнем проспективном наблюдении 61 пациента, находившегося на гемодиализе, измеряли уровни ПКТ, СРБ, ферритина, альбумина и преальбумина. В течение этого периода смертность составила 42% (24 пациента), основными причинами которой были ССЗ (71%) и инфекции (17%). Все пациенты были стратифицированы согласно уровням их СРБ, в частности, на «СРБ+»

если его уровень составлял  $>$  или  $= 5$  мг/л (40 пациентов) и на «ПКТ+», если уровень ПКТ был  $>$  или  $= 0,5$  нг/мл (25 больных). Найдено, что у гемодиализных пациентов смертность была большей в группе «СРБ+», но не в группе «ПКТ+». При этом воспаление, определенное по исходно повышенному уровню СРБ (выше 5 мг/л), имело место на протяжении всего срока наблюдения. Авторы считают, что: «при гемодиализе уровни СРБ выше 9,9 мг/л являются независимым предиктором смертности от ССЗ. Связь между высоким уровнем ПКТ и высокой концентрацией СРБ не имеет более сильного предиктивного значения по отношению к летальности, чем высокие уровни СРБ» (170). Полагается установленным, что при гемодиализе повышаются базовые уровни СРБ и что такое повышение связано не с инфекцией, а с индукцией хронического вялотекущего воспалительного процесса. Так, показано, что при гемодиализе у 35-65% пациентов наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется повышением уровней hsСРБ и провоспалительных цитокинов. Причина этого не ясна, предполагается, что воспаление может происходить из-за: 1) образования комплемента при контакте белков плазмы с мембраной, 2) обратной фильтрации контаминированного диализата в кровотоки или, 3) непосредственного контакта клеток крови с диализной мембраной. Однократное определение hsСРБ до и после диализа - весьма эффективный предиктор смертности таких пациентов. При повышении СРБ выше 10/мг/л риск смертности в течение 5 лет у «диализных» больных возрастает в 3,5 раза (171).

Можно ли с помощью измерения ПКТ и СРБ отличить острый пиелонефрит от инфекции нижних мочевых путей? Для изучения этого вопроса уровни ПКТ и СРБ измеряли у 80 детей (возрастом от 1 мес. до 16 лет), поступивших с подозрением на данную патологию. Как обнаружилось, *при инфекциях нижних мочевых путей средние уровни ПКТ составляли  $0,38 \pm 0,19$  мкг/л по сравнению с  $5,37 \pm 1,9$  при пиелонефрите.* Уровни СРБ были  $30,3 \pm 7,6$  мг/л при инфекциях нижних мочевых путей и  $120,8 \pm 8,9$  мг/л при пиелонефрите. Для предсказания при поступлении почечных патологий СРБ имел чувствительность 100% и специфичность 26,1%, ПКТ имел чувствительность 70,3% и специфичность 82,6% (172).

Следующий вопрос: можно ли с помощью ПКТ в течение первых шести недель после трансплантации почки отличить с инвазивную инфекцию от острого отторжения? Наблюдали 57 пациентов. У 13 наблюдалось 16 эпизодов острого отторжения, подтвержденных биопсией. 17 пациентов имели инвазивные инфекции, 2 пациента – частичный некроз трансплантата. Как оказалось, уровни ПКТ у пациентов с отторжением не отличались от таковых у пациентов со здоровым трансплантатом, но были сильно повышены при инвазивных инфекциях. Уровни СРБ были повышены как у пациентов с отторжением, так и у пациентов с инфекциями. При этом специфичность ПКТ для диагностики инвазивных инфекций была 70%, а таковая для СРБ – только 43%. Чувствительность для ПКТ составляла 87%, а для СРБ – 100%. Авторы считают, что «*острое отторжение пересаженной почки не влияет на уровни ПКТ, повышение которых может быть специфическим индикатором системной бактериальной инфекции и может помочь в дифференциации этих двух типов воспаления*» (173).

У больных как с острой, так и с хронической почечной недостаточностью (ОПН и ХПН) высокий уровень летальности связан с бактериальными инфекциями. Поскольку уровни СРБ повышаются у многих пациентов с ПН даже в отсутствие инфекций (как и при гемодиализе), измерение ПКТ может применяться для идентификации ренальных больных с бактериальными инфекциями. Действительно, измерение уровней ПКТ и СРБ у 85 ренальных пациентов показало, что сывороточные уровни ПКТ у пациентов с ХПН и у пациентов, находившихся на диализе непродолжительное время, находились в диапазоне

нормальных значений (нормальными полагались уровни < 1 мкг/л), при ХПН ПКТ был 0,25 мг/л и гемодиализе - 0,61 мг/л (медианные значения). Однако у пациентов с амбулаторным перитониальным диализом медианные уровни ПКТ оказались повышенными до 1,18 мкг/л. У пациентов с сепсисом концентрации ПКТ были сильно повышены независимо от наличия ОПН. Что касается СРБ, то отмечено повышение его уровня < 5 мг/л у пациентов, находившихся как на краткосрочном диализе (14,5 мг/л), так и на длительном диализе (51,1 мг/л), но не у пациентов, находившихся на перитонеальном диализе. У пациентов с ХПН и с системными бактериальными инфекциями медианные уровни ПКТ и СРБ были значительно повышены: до 63 мкг/л и до 130 мг/л соответственно. Однако значения уровней СРБ у пациентов с ХПН с инфекцией и с ХПН без инфекции перекрывались. У пациентов с сепсисом уровни ПКТ при гемофильтрации или при гемодиализе достоверно не снижались. Авторы полагают, что *«за исключением пациентов с амбулаторным перитониальным диализом, ренальные заболевания и процедуры, с ними связанные, уровнем ПКТ заметно не изменяют, однако уровни ПКТ заметно возрастают при инфекциях. Поэтому ПКТ является важным маркером для ранней диагностики системных бактериальных инфекций у пациентов с ХПН или у больных, находящихся на гемодиализе»*. Повышенные уровни СРБ при ренальных патологиях указывают на воспалительный процесс, который может быть не связан с инфекциями (174).

### **ПКТ и СРБ при перитонитах.**

Перитониты – серьезное осложнение, часто случающееся при продолжительном перитониальном диализе. Инфекции и сепсис – самые частые осложнения вторичных перитонитов. Проводилось международное многоцентровое исследование, в котором наблюдались 82 пациента с установленным вторичным перитонитом. Как оказалось, уровни ПКТ сильно коррелировали с развитием сразу после операции септического синдрома полиорганной недостаточности. Уровни СРБ такими диагностическими характеристиками не обладали. Уровни ПКТ, составлявшие в течение двух послеоперационных дней, 10 нг/мл или выше в отношении развития септического синдрома полиорганной недостаточности имели чувствительность 65%, специфичность 92%, положительные и отрицательные предиктивные значения 83% и 81% соответственно. Уровни СРБ, равные или выше 210 мг/л, имели чувствительность и специфичность 67% и 58% соответственно, положительные и отрицательные предиктивные значения – 49% и 74% соответственно. Уровни ПКТ, державшиеся в течение недели выше 1,0 нг/мл являлись сильным предиктором летальности. Авторы считают, что *«у пациентов с вторичным перитонитом мониторинг ПКТ – это быстрый и надежный подход для определения септического синдрома полиорганной недостаточности и для построения общего прогноза»* (175,176). В другом исследовании наблюдали 40 пациентов, также находившихся на перитонеальном диализе, у 20 из них имели место эпизоды перитонита, у 20 пациентов видимых клинических признаков перитонита не отмечено. Как оказалось, у СРБ и СОЭ в отношении диагностики перитонита была наивысшая чувствительность (100% для того и другого показателя), но низкая специфичность (55% и 10% соответственно). Уровни ПКТ, измеренные с помощью экспресс-теста, имели наивысшую специфичность и относительно низкую чувствительность (100% и 70% соответственно). Авторы полагают, что *«при перитониальном диализе экспресс-тест на ПКТ может быть полезным для дополнительного диагностического использования»* (177).

### **СРБ и ПКТ при остром коронарном синдроме и при остром инфаркте миокарда**

Согласно текущим представлениям, атеросклероз – это вялотекущее хроническое

воспаление в эндотелии, связанное с повышением базовых уровней СРБ. В большом исследовании показано, что пациенты, поступившие с острым коронарным синдромом (ОКС) и имеющие hsСРБ >7,44 мг/л имеют повышенный риск летальности через 5 лет (178). Некроз тканей при остром инфаркте миокарда (ОИМ) вызывает сильный острофазный ответ. При этом уровень СРБ прямо связан с обширностью зоны ИМ и с тяжестью его последствий. Как правило, на третий день после ОИМ СРБ достигает максимума (обычно в диапазоне 70 - 150 мг/л), и затем, при благоприятном течении болезни, снижается, параллельно с уровнями других кардиальных белков. *Мониторинг СРБ после ОКС и ОИМ свидетельствует об обширности размере ИМ и о тяжести грядущих осложнений* (179). У пациентов с первым ОИМ, подвергшихся коронарной ангиопластике, уровень СРБ достигал максимума на второй день после ИМ, составлял 86,8 +/- 40,57 мг/л и коррелировал с уровнями мозгового натрийуретического пептида (180). Пациенты с более высокими уровнями СРБ имели более высокий риск ремоделирования левого желудочка (181).

Вот результаты исследований, заслуживающие особого внимания. У пациентов с ИМ и перенесших чрезкожные коронарные процедуры, СРБ измеренный при поступлении, предсказывал летальность и позволял стратифицировать больных согласно степени коронарного риска. При СРБ  $\geq 31,0$  мг/л риск летальности был наибольший (181). В другом исследовании наблюдали 192 больных с ОКС (медианный возраст 64,97 +/- 11,08 лет, 71,35% мужчин). 138 из них (71,87%) имели диагностированный ОИМ; при этом 28 больных имели ОИМ без Q-волны, а 54 были с нестабильной стенокардией (28,13%). У всех больных измеряли уровни СРБ, кретинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и тропонина I. Неблагоприятные исходы регистрировались в течение 6 мес. Через 6, 12 и 18 ч после поступления уровни СРБ у всех групп больных достоверно не различались. Однако через 36 ч, 48 и 72 ч медианный уровень СРБ у пациентов с ИМ и с Q-волной был повышен по сравнению с таковым у пациентов, у которых был ИМ без Q-волны. Средний пиковый уровень СРБ у больных с ОИМ составлял 82,1 +/- 78,5 мг/л против 27,5 +/- 33,3 мг/л у больных с нестабильной стенокардией. У пациентов с ОИМ и с Q-волной наблюдалась корреляция между уровнями СРБ, КК, ЛДГ, но достоверной корреляции с пиком КК МБ не отмечено. С 30 ч по 96 ч после начала манифестации симптомов ИМ наблюдалась корреляция между уровнями СРБ и TnI. У пациентов с ОИМ и с Q-волной и с пиковыми значениями СРБ через 6 мес. были зарегистрированы неблагоприятные исходы. Авторы считают, что *«у пациентов с ОИМ и с Q-волной, по сравнению с таковыми без Q-волны, разные кривые повышения СРБ в цитоплазме <...>. Повышение уровня СРБ при ОИМ с Q- волной скорее связано с расширением зоны повреждения миокарда, чем с предсуществовавшим воспалением»* (182).

Но как при ОКС и ОИМ ведет себя ПКТ? У 58 пациентов, поступивших с ОКС, измеряли ПКТ и hsСРБ (высокочувствительное измерение), а также проводили ангиографию. Как оказалось, уровни ПКТ и СРБ у пациентов оказались достоверно повышенными, но не коррелировали с тяжестью заболеваний коронарных артерий, определяемой ангиографически (183). Насколько информативно измерение ПКТ при ИМ? Наблюдались 44 пациента с ОИМ, у которых измерялись уровни ПКТ и ИЛ-6. При поступлении уровни ПКТ и ИЛ-6 были нормальными. Затем уровни ИЛ-6 повышались, но уровни ПКТ оставались, в целом, в пределах нормы (0,5 нг/мл), несмотря на незначительное повышение, составившее 1 +/- 0,4 нг/мл. Авторы полагают, что *«в отличие от реактанта острой фазы ИЛ-6, концентрация ПКТ после ОИМ не повышается»* (184). В другом исследовании получены похожие результаты. При отсутствии инфекционных осложнений уровни ПКТ у 54 пациентов с ОИМ были ниже 0,5 нг/мл, однако у пациентов, страдавших также пульмонарной едемой и кардиогенным шоком, максимальные уровни ПКТ составляли 5,24 нг/мл. Реанимация после остановки сердца и/или сопутствующая бактериальная инфекция повышали ПКТ до 134 нг/мл.

Уровни СРБ и СОЭ были повышены как при ОИМ, не связанных с осложнениями и инфекциями, так и при присоединении инфекции. Авторы полагают, что «ПКТ повышается у пациентов с ОИМ только в случаях, связанных с реанимацией после остановки сердца или в присутствии бактериальной инфекции» (185).

Особого упоминания заслуживает исследование, проделанное, чтобы установить связь между ОИМ и уровнями ПКТ, СРБ, ИЛ-6, TnI и креатинкиназы МБ (ККМБ) и результаты которого оказались неожиданными. Наблюдали 66 пациентов (возрастом 63,2 +/-14,8 лет). Оказалось, что уровни ПКТ были повышены у всех пациентов с ОИМ. При поступлении медианные уровни ПКТ были 1,3 нг/мл, затем они повышались и достигали плато через 12 – 24 ч и составляли (к 48 ч) 3,57 нг/мл. На седьмой день ПКТ снижался до нормы < 0,5 нг/мл. При этом у 56 больных (93,3%) ПКТ повышался, раньше, чем уровни ККМБ или TnI. Кинетика ПКТ оказалась сходной с таковой у ККМБ и TnI. Максимальные уровни ПКТ положительно коррелировали с максимальными уровнями ИЛ-6 и СРБ. Максимальный уровень ИЛ-6 положительно коррелировал таковым СРБ. В целом, полученная картина напоминала повышение ПКТ при ССВО, вызываемое хирургическими операциями, травмами, не осложненными инфекциями. Авторы полагают, что «ПКТ может рассматриваться как новый чувствительный миокардиальный показатель (индекс). Его выход при ОИМ возможно вызван воспалительным процессом, который происходит при ОИМ» (186).

#### **ПКТ и СРБ у новорожденных и у детей.**

**У новорожденных.** Широкое применение измерения уровней ПКТ и СРБ в перинатальных и педиатрических отделениях неотложной терапии закономерно, как и закономерно большое количество исследований, посвященных изучению динамики уровней ПКТ и СРБ у новорожденных, младенцев и у детей, находящихся в критических состояниях. Весьма показательны результаты проспективного исследования динамики ПКТ и СРБ у 116 детей, поступивших в отделение неотложной помощи. Дети были разделены на 4 группы: 1) 20 новорожденных с сепсисом (возраст от 3 до 30 дней); 2) 26 новорожденных без сепсиса; 3) 32 ребенка (возрастом от 2 до 12 лет) с сепсисом и 4) 38 детей без сепсиса. В сыворотке измерялись ПКТ, СРБ и сывороточный амилоидный белок (САБ Б). Пограничный уровень, предсказывающий сепсис у новорожденных для ПКТ составлял > 6,1 нг/мл (диагностическая эффективность – 93,8%), для СРБ > 23,0 мг/л (диагностическая эффективность – 89, 7%), для САБ Б > 41,3 мг/л (диагностическая эффективность – 95,3%). Для детей пограничные уровни, предсказывающие сепсис, составляли; для ПКТ > 8,1 нг/мл (диагностическая эффективность - 100%), для СРБ > 22,1 мг/л (диагностическая эффективность – 89,8%), для САБ > 67,2 мг/л (диагностическая эффективность 94.4%). Авторы делают вывод: «у критически больных детей концентрация ПКТ является лучшим диагностическим маркером сепсиса, чем концентрации СРБ и САБ Б. Однако у критически больных новорожденных ПКТ, СРБ и САБ имеют сходные маркерные характеристики. Концентрация ПКТ выше, чем 8,1 нг/мл диагностирует бактериальный сепсис у всех детей» (187). В другом исследовании наблюдались 22 новорожденных с положительными гемокультурами, подтверждавшими клинический сепсис. 13 детей имели ранний сепсис, 14 – поздний, 29 здоровых новорожденных составляли контрольную группу. Уровни ПКТ, СРБ, ИЛ-6 и ФНО-альфа в септической группе (17 пациентов) исходно были значительно повышены и снижались на 3 и 7 день при удачной антибиотикотерапии. У впоследствии скончавшихся пациентов уровни указанных маркеров повышались. Для неонатального сепсиса пограничный уровень ПКТ составлял > или = 0,34 нг/мл (чувствительность 100%, специфичность 96,5%), положительное предиктивное значение 100% и диагностическая эффективность

98,3%. Для ФНО-альфа пограничный уровень составлял  $>$  или  $=$  7,5 пг/мл, чувствительность 100%, положительное предиктивное значение 96,6%, отрицательное предиктивное значение 96,5%, диагностическая эффективность 98,3%. ИЛ-6, СРБ и ИЛ-8 обладали слабыми диагностическими характеристиками (188). В другом исследовании уровни СРБ и ПКТ измерялись в пуповинной крови у 46 новорожденных с инфекциями и у 20 новорожденных, инфекций не имевших. Пограничный уровень ПКТ, свидетельствующий об инфекции, составлял 1,22 нг/мл, чувствительность 80,43 %, специфичность 71,67%, положительное предиктивное значение - 35,24%, отрицательное предиктивное значение – 95,03%. Пограничные уровни СРБ составляли 1,0 мг/л, чувствительность – 73,91%, специфичность – 77,92,%, положительное предиктивное значение 39,08%, отрицательное предиктивное значение – 93,97% (189).

Весьма показательны результаты ретроспективного исследования, проведенного в педиатрическом отделении интенсивной терапии и включавшем 73 недоношенных новорожденных с 78 эпизодами подозрения на нозокомиальный сепсис (опубликовано в 2008 г). Медианные уровни ПКТ составляли: 1) в группе с асептическими гемокультурами (15 пациентов) - 0,56 (0,33 - 1,32) нг/мл; 2) в группе с Грам-положительными инфекциями (47 пациентов) - 2,69 (1,10 - 5,29) нг/мл и 3) в группе с Грам-отрицательными инфекциями (16 пациентов) - 9,36 (3,11 - 39,35) нг/мл. Уровни СРБ во всех трех группах достоверно не отличались. При пограничном уровне ПКТ в 0,99 нг/мл положительные и отрицательные предиктивные характеристики сепсиса у новорожденных составляли 97,5% и 88,9% соответственно. При этом диагностическая эффективность была наивысшей при измерении ПКТ через 2 или более часов после появления симптомов сепсиса. Авторы делают вывод: *«Сывороточная концентрация ПКТ является значимым инструментом для раннего обнаружения нозокомиального сепсиса у новорожденных. Наиболее высокие уровни ПКТ наблюдались при Грам-отрицательных инфекциях»* (190).

**У детей.** Уровни ПКТ, СРБ и количество лейкоцитов определяли у 175 детей (медианный возраст 16 мес.), поступивших в отделение интенсивной терапии. 63 пациента составляли «неинфекционную» контрольную группу, с вирусными инфекциями было 14 больных, с локализованными бактериальными инфекциями и без септического шока – 25 пациентов, с бактериальным менингитом/энцефалитом – 10 больных, с септическим шоком – 77 детей. 6 детей с «предполагаемым» септическим шоком (без очевидных свидетельств инфекции) наблюдались отдельно. При поступлении ПКТ оказался значительно повышенным у детей с септическим шоком, медианный уровень 94,6 (3,3 - 759,8) нг/мл. У детей с локализованными бактериальными инфекциями ПКТ был 2,9 (0-24,3) нг/мл, при вирусных инфекциях - 0,8 (0-4,4) нг/мл, в контроле – 0,5 (0-4,9) нг/мл. Дети с бактериальным менингитом имели медианный уровень ПКТ, составлявший 25,5 (7,2-118,4) нг/мл. *Пограничные уровни, оптимально предсказывавшие септический шок у детей составляли: для ПКТ  $>$  20 нг/мл, для СРБ  $>$  50 мг/мл. Концентрация ПКТ  $>$  2 нг/мл указывала на всех пациентов с бактериальным менингитом или с септическим шоком.* Авторы делают вывод: *«у критически больных детей уровни ПКТ при поступлении - это диагностический маркер инфекции лучший, чем СРБ или чем показатель количества лейкоцитов. Концентрация ПКТ в 2 нг/мл может быть полезной для дифференциации тяжелых бактериальных заболеваний у младенцев и детей»* (191). В другом исследовании наблюдались 72 ребенка с ВВП. 10 детей имели положительные гемокультуры *Streptococcus pneumoniae*. 15 детей, согласно анализу мокроты, имели бактериальную пневмонию (у 15 обнаружен *S. pneumoniae*, в одном случае – дополнительно обнаружился *Haemophilus influenzae b*). У 10 детей была обнаружена инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, 37 детей были инфицированы вирусами, 8 из них имели вирусную и бактериальную инфекции одновременно. Показано, что у всех 10 детей с

положительными гемокультурами (*S.pneumoniae*) средние уровни ПКТ находились выше 2 мкг/л. У 8 из этих детей уровни СРБ были выше 60 мг/л. Уровни ПКТ выше 1 мкг/л отмечены у 86% пациентов с бактериальными инфекциями, включая *Mycoplasma* и бактериальную суперинфекцию при вирусной пневмонии. При этом концентрация СРБ в 20 мг/л для дифференциации между бактериальными пневмониями имела чувствительность, сходную с таковой у ПКТ, но значительно меньшую специфичность, чем ПКТ (40% против 86%). Уровни ПКТ были выше при бактериальной пневмонии, характеризующейся положительными гемокультурами, тогда как для СРБ этого не наблюдалось. Самой низкой диагностической специфичностью отмечена у показателя количества лейкоцитов и у ИЛ-6. Авторы делают вывод: «Для дифференциации бактериальной и вирусной пневмонии у детей, поступивших в больницу при неотложных обстоятельствах и еще не подвергавшихся терапии, пограничный уровень ПКТ в 1 мкг/л является чувствительным и специфичным и имеет большее положительное и отрицательное предиктивное значение, чем СРБ, ИЛ-6 или количество лейкоцитов» (192). Вот результаты проспективного наблюдения 72 детей (возрастом от 1 до 36 мес.). Из них: 1) 8 детей (11,1%) имели серьезные бактериальные инфекции (1 пневмония, 2 менингита, 4 септицемия/скрытая бактеримия, 2 пиелонефрит; 2) 19 детей (26,4%) имели возможные бактериальные инфекции и получали антибиотики, однако микроорганизмы у них обнаружены не были; 3) 45 детей (62,5%) имели вирусные инфекции. Показано, что уровни ПКТ > 2 нг/мл и СРБ > 50 мг/л как индикаторы инфекций имели чувствительность и специфичность, для ПКТ - 50% и 85,9%, для СРБ - 75% и 68,7% соответственно. Авторы полагают, что «несмотря на то, что низкие уровни ПКТ не могут быть использованы для исключения пациентов с серьезными бактериальными инфекциями, сочетание измерения ПКТ, СРБ и подсчета лейкоцитов может использоваться для предсказания серьезных педиатрических бактериальных инфекций» (193). Другое проспективное наблюдение показало, что у детей, поступивших в отделение интенсивной терапии, медианные уровни ПКТ составляли (нг/мл): 1) при ССВО без инфекции – 0,43, 2) при локальной инфекции – 0,79, 3) при сепсисе – 1,80, 4) при тяжелом сепсисе – 15,40 и 5) 19,13 при септическом шоке. Медианные уровни СРБ при этом составляли (мг/л): 1) в контроле - при ССВО без инфекции - 38,0; 2) при локальной инфекции - 64,5; 3) при сепсисе 57,0; 4) при тяжелом сепсисе – 76,0 и 5) 162,0 мг/л при септическом шоке. Авторы считают, что «у критически больных детей ПКТ – наилучший диагностический маркер сепсиса. СРБ и, в особенности, ПКТ могут быть полезным инструментом для стратификации педиатрических пациентов с ССВО согласно тяжести заболевания» (194). В другом проспективном исследовании, наблюдали 408 детей (от 7 дней до 36 мес.), поступивших с лихорадкой неизвестной этиологии. Серьезная бактериальная инфекция (СБИ) была диагностирована у 94 детей (23,1%), Именно у этих детей были повышены ПКТ, СРБ, количество лейкоцитов и абсолютное количество нейтрофилов. Однако наилучшими диагностическими свойствами обладали ПКТ и СРБ. Авторы полагают, что «измерение ПКТ наиболее точно предсказывает у детей серьезные бактериальные инфекции в начале их развития, но измерение СРБ может быть более удобным маркером из-за его лучшей чувствительности и выполнимости» (195). В недавнем исследовании (май 2008 г.) наблюдались 64 ребенка. У 25 был инфекционный ССВО, у 39 - ССВО не бактериальной природы. Показано, что при пограничной концентрации ПКТ  $\geq 2,5$  нг/мл, повышенные значения ПКТ повышали вероятность бактериальной инфекции от 39% до 92%. При пограничном уровне СРБ < 40 мг/л, отрицательные значения СРБ снижали вероятность бактериальной инфекции с 39% до 2%. Авторы считают, что «для дифференциации у критически больных детей бактериального ССВО от не бактериального, измерение ПКТ лучше, чем СРБ, однако точность обоих тестов умеренная, но она может быть повышена в сочетании с клиническим обследованием» (196). Заслуживает отдельного упоминания и исследование, в котором уровни ПКТ измеряли у 58 детей с симптомами и признаками патологий печени, среди которых были:

инвазивные бактериальные инфекции, острые вирусные инфекции, токсические повреждения печени, аутоиммунные заболевания. Уровень ПКТ оказался повышенным у всех детей с инвазивными бактериальными инфекциями печени, но оставался низким при вирусных инфекциях и при токсических нарушениях. У 50% детей с аутоиммунными заболеваниями уровни ПКТ были повышены умеренно (197).

***Полуколичественное экспресс – определение ПКТ у детей.*** Можно ли доверять применению иммунохроматографических полуколичественных экспресс-тестов в педиатрии? В проспективном исследовании наблюдали 99 детей (возраст от 7 дней до 36 мес.), поступивших с лихорадкой, с температурой тела > 38 С и без признаков инфекций. Уровни ПКТ, СРБ и ИЛ-6 определяли с помощью экспресс-тестов и сопоставляли с СОЭ и с клинической картиной. У 29 детей была диагностирована тяжелая бактериальная инфекция. Показано, что при ПКТ < 0,5 нг/мл тяжелая бактериальная инфекция исключена у 54% пациентов. При ПКТ > 2 нг/мл вероятность тяжелой бактериальной инфекции повышается на 68%. Для СРБ при уровнях < 40 мг/л вероятность тяжелой инфекции составляла 9,7%, а при СРБ > 100 мг/л 86,5%. Определение ИЛ-6 и СОЭ указанными закономерностями не обладало. Авторы считают, что *«ПКТ и СРБ лучше, чем ИЛ-6 и СОЭ предсказывают тяжелые бактериальные инфекции у детей; прикроватные тесты на ПКТ и СРБ могут использоваться с неотложных случаях и частнопрактикующими врачами в начале работы с детьми, имеющими лихорадку неизвестного происхождения»* (198). В другом исследовании проверяли эффективность полуколичественного теста на ПКТ и для диагностики менингококковых инфекций. При поступлении у 65 детей (средний возраст 2,4 года) определяли уровни ПКТ (иммунохроматографический полуколичественный тест), уровни СРБ и подсчитывали количество нейтрофилов. У 33 пациентов, поступивших с септическим шоком, развился синдром полиорганной дисфункции, 9 детей умерло. У 43 пациентов были очень высокие уровни ПКТ (> или =10 нг/мл). У 12 детей уровни ПКТ находились в диапазоне от 2 до 9,9 нг/мл, у остальных 10 пациентов уровни ПКТ были < 2 нг/мл. Все дети с ПКТ < 10 нг/мл выжили, у тех детей, у которых развился синдром полиорганной дисфункции или у умерших, уровни ПКТ составляли > или =10 нг/мл. По мнению авторов, *«полуколичественный уровень ПКТ ниже 10 нг/мл предсказывает благоприятный исход у детей с менингококковой инфекцией. Этот метод является высокочувствительным для идентификации пациентов с высоким риском множественной органной дисфункции или летальности»* (199).

Итак, согласно результатам мировой практики, высокая диагностическая и прогностическая эффективность количественного и полуколичественного измерения ПКТ и СРБ в отделениях неотложной и интенсивной терапии, считается полностью доказанной. И если применение этих измерений для взрослых критически больных является необходимым, то *рутинное определение уровней ПКТ и СРБ в педиатрических отделениях неотложной и интенсивной терапии является крайне необходимым.*

### **ПКТ в военной медицине**

Диагностическая роль ПКТ, как маркера септического воспаления, была открыта французскими военврачами при работе с ожоговыми пациентами. Интерес военной медицины к прокальцитонину, как к индикатору ССВО и сепсиса, сопутствующего тяжелым травмам, проникающим ранениям и ожогам закономерен. Существенно, что полуколичественные экспресс-тесты на ПКТ можно использовать в полевых условиях. Актуальность применения измерений ПКТ в военной медицине обусловлена тем, что проникающие ранения, вызванные взрывами, являются особо опасными. При таких ранениях размеры зон поражения весьма обширны, эти ранения связаны с потерей

костных и мышечных тканей, артерий и нервов и, что особенно опасно, такие раны почти всегда сильно контаминированы бактериями. К тому моменту, когда такой пациент поступает в третичный пункт оказания военной медицинской помощи, до 75% подобных ран колонизированы или инфицированы (201,202). При этом дифференциация между контаминацией, колонизацией и инфекцией ран становится более затруднительной по мере увеличения времени, прошедшего после ранения, а это, в свою очередь, приводит к не надежности применения стандартных культуральных методов для контроля закрытия и заживления ран. Несмотря на успехи в лечении тяжелых травм конечностей прогнозирование динамики закрытия и заживления ран все еще базируется на субъективных клинических решениях хирурга. Традиционные сывороточные маркеры - плохие предикторы заживления ран. Для поиска маркеров, которые бы прогнозировали динамику заживления тяжелых ран конечностей в Медицинском Центре ВМС США (Бетезда, Мэриленд) проведено детальное исследование изменений цитокинового и хемокинового профиля плазмы, предшествующее закрытию и заживлению ран. Наблюдались военнослужащие (возрастом от 18 лет до 31 года), эвакуированные из Ирака и Афганистана. Из проникающих ран конечностей отбирались образцы сыворотки и экссудата. Измерялись уровни 22 цитокинов и хемокинов, а именно: ПКТ, эотаксин (eotaxin); фактор, стимулирующий колонии гранулоцитных макрофагов (granulocyte macrophage colony stimulating factor); интерферон-гамма; интерлейкины 1 – 8 (от первого до восьмого включительно); интерлейкины 10, 12, 13 и 15; индуцируемый гамма-интерфероном белок 10 (IFN-gamma inducible protein-10); моноцитный хемотаксический белок – 1 (monocyte chemotactic protein-1); воспалительный белок 1-альфа макрофагов (macrophage inflammatory protein-1alpha); белок, регулируемый при активации (protein regulated on activation), RANTES (цитокин, член суперсемейства интерлейкина-8) и ФНО-альфа. Были проанализированы 50 ран у 20 пациентов. У четырех ран имело место самопроизвольное раскрытие. Как оказалось, *только уровни ПКТ коррелировали с раскрытием ран. При концентрациях ПКТ в экссудате < 220 пг/мл, ИЛ-13 > 12 пг/мл или белка RANTES > 1000 пг/мл не было ни одного случая не заживления ран.* Кроме того, в случаях раскрытия ран наблюдалось снижение уровней ИЛ-13 и RANTES. Авторы полагают, что *«концентрации в экссудате ПКТ, ИЛ-13 и белка RANTES, а также концентрация ПКТ в сыворотке коррелируют с самопроизвольным раскрытием, которое может происходить после закрытия тяжелых открытых ран конечностей»* (203).

Высокая эффективность измерения уровней ПКТ и СРБ для диагностики критически больных пациентов, для мониторинга и прогнозирования течения их патологий является твердо установленной многочисленными проспективными и ретроспективными исследованиями. Измерение уровней ПКТ и СРБ должно быть рутинной практикой в отделениях неотложной и интенсивной терапии, в особенности, в педиатрических, а также в ожоговых центрах, в хирургических отделениях, и в инфекционных центрах. Сочетанное измерение ПКТ и СРБ позволяет: 1) проводить раннюю дифференциальную диагностику воспалительных процессов, связанных и не связанных с инфекциями, 2) прогнозировать их развитие и осуществлять мониторинг их тяжести, на основе которого, 3) проводить объективно обоснованную терапию.

#### **Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ (204).**

##### ***А. Связанные с инфекциями***

- сепсис с подтвержденной или не подтвержденной бактериальной инфекций
- состояния, связанные с сепсисом, такие, как панкреатиты,
- явные системные инфекции, которые могут иметь место при пневмонии или пиелонефрите,
- явные системные вирусемии, грибковые инфекции, тяжелая малярия

##### ***Б. Несвязанные с инфекциями.***

- Ожоги,

- травмы,
- солнечный удар (тепловой удар).

***В. Связанные с пульмонарными заболеваниями.***

- аспирационные или ингаляционные пневмониты,
- синдром респираторного заболевания взрослых (adult respiratory disease syndrome ARDS)
- легочная нейроэндокринная гиперплазия, имеющая место при хроническом обструктивном заболевании легких или хронические бронхиты, связанные с курением/

***Г. Связанные со злокачественными опухолями***

- медуллярный тироидный рак,
- мелко клеточный рак легких,
- немелкоклеточный рак легких (вероятно из-за примеси мелких малигнанных клеток и/или из-за гиперплазии легочных нейроэндокринных клеток, связанной с курением,
- карциноидная опухоль,
- другие нейроэндокринные опухоли (феохромочитома, опухоль клеток островков панкреатической железы),
- другие, по-видимому, не нейроэндокринные злокачественные образования, такие как рак молочных желез.

**Показания к назначению измерений уровней ПКТ и СРБ**

***А. Для ранней диагностики инфекционных осложнений:***

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

***Б. Для диагностики:***

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

***В. Для дифференциальной диагностики:***

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

***Г. Для мониторинга:***

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

**Рекомендации по интерпретации результатов измерений ПКТ**

*1. Клиницист всегда должен интерпретировать уровни ПКТ в контексте клинического состояния пациента.*

У здоровых индивидов уровни ПКТ очень низкие < 0,05 нг/мл

Небольшое повышение <0,5 нг/мл наблюдается при локальных инфекциях и с низкой вероятностью при системных инфекциях (сепсис).

Умеренно повышенные уровни (0,5-2 нг/мл) указывают на возможность сепсиса с малым риском его прогрессирования в тяжелый сепсис.

Высокие уровни (2-10 нг/мл) указывают на большую вероятность сепсиса, имеющего высокий риск прогрессирования в тяжелый сепсис;

Очень высокие уровни (> 10 нг/мл) почти всегда вызваны исключительно тяжелым сепсисом или септическим шоком.

### Литература

1. Slade E, Tamber PS, Vincent JL: The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care* 2003, 7(1):1-2.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003, 348(16):1546-1554.
3. Sexton PM, Christopoulos G, Christopoulos A, Nylen ES, Snider RH Jr, Becker KL. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med*. 2008; 36(5):1637-1640.
4. Angus DC, Wax RS: Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001, 29(7 Suppl):S109-116.
5. Олефиренко Г.А., Чиликина Г.В., Шевченко О.П. Применение С-реактивного белка в лабораторной практике. В сб.: Лабораторная диагностика / Под редакцией В.В.Долгова, О.П. Шевченко. - М.: Издательство "Реафарм". 2005. - 440с., с.144 – 146.
6. Вельков В.В. С-реактивный белок - в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. Клинико-лабораторный консилиум, 2008, 2(21), 37-48.
7. American College of Chest Physician - Society of Critical Care Medicine Conference. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med*. 1992; 20: 864-875
8. Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Assicot M, Bohuon C, Petitjean S, White NJ. Elevated serum procalcitonin levels in patients with Melioidosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20:641-455.
9. Somech R., Zakuth V., Assia A., Jurgenson U. Procalcitonin Correlates with C-Reactive Protein as an Acute-Phase Reactant in Pediatric Patients. *Isr. Med/ Asoc.J* 2000; 2(2):147-150
10. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc*. 1993; 25(1 Pt 2):1216-1217
11. Link H. The cytokine storm in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998; 4(1):12-15.
12. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002; 9(4):401-410
13. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2002; 9(4):401-410
14. Clark IA. The advent of the cytokine storm. *Immunol Cell Biol*. 2007; 85(4):271-273.
15. Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. *J Pathol*. 2008; 214(2):211-223.
16. Jahrling PB, Fritz EA, Hensley LE. Countermeasures to the bioterrorist threat of smallpox. *Curr Mol Med*.

17. Bohuon C. A Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Medicine* (2000) 26: S146-S147
18. Meisner M. PCT, Procalcitonin - a new, innovative infection parameter. Berlin: Brahms Diagnostica, 1996, 9: 3-41.
19. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341(8844):515-518.
20. Becker K, Muller B, Nylén E, Cohen R, Silva O, Snider R. Calcitonin gene family of peptides. In: Becker K, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: J.B Lippincott; 2001. p. 520-34.
21. Гельфанд БР, Филимонов МИ, Бражник ТБ, Сергеева НА, Бурневич СЗ. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-сплетических осложнений в хирургии. *Вестник интенсивной терапии*, 2003. 1 и №2
22. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics*. 2004;114(2):e249-254.
23. Hladík M, Olosová A, Neiser J, Zaoral T. Procalcitonin--a marker and mediator of inflammation. *Acta Chir Plast*. 2005;47(2):51-54.
24. Christ-Crain M, Müller B Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135(31-32):451-460.
25. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(5):473-480.
26. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(5):578-585.
27. Гельфанд БР, Бурневич СЗ, Гельфанд ЕБ, Бражник ТБ, Сергеева НА. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса *Инфекции в хирургии*", Том 05/№1/2007
28. Müller B, Schuetz P, Trampuz A Circulating biomarkers as surrogates for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30 Suppl 1:S16-23.
29. Becker KL, Snider R, Nylén E Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations *Crit Care Med*. 2008;36(3):941-952.
30. Muller B, White JC, Nylén ES, et al.: **Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86**:396–404
31. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, et al.: **In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue.** *Endocrinology* 2003, **144**:5578-5584
32. Oberhoffer M., Stonans I., Russwurm S., Stoane E., Vogelsane H., Junker U., et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysachrides and sepsis related cytokines in vitro. *J.Lab Clin. Med*. 1999 134: 49-55
33. Russwurms S., Wiederhold W., Oberhoffer M., Stonans I., Peiker G., Reinhart K. Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortion [in German]. *Z. Geburtsh Neonatol*. 1999; 14: 29-33
34. Dandona P., Nix D., Wilson M. F., Aljada A., Love J., Assicot M., et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrin. Metab*. 1994; 79: 1605-1658
35. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach HG, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med*. 1999, 37(3):275-279.
36. Bertsch T, Richter A, Hofheinz H, Böhm C, Hartel M, Aufenanger J. Procalcitonin. A new marker for acute phase reaction in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Chir*. 1997; 382(6):367-372.
37. Nylén ES, Whang KT, Steinwald PM, Snider RH, White JC, Becker KL Procalcitonin increases mortality and

- procalcitonin recognizing antiserum improves mortality in an experimental model of sepsis. *Crit Care Med* 1998, 26: 1001–1006
38. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, White JC Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care* 1999, 3:11–16
39. Wagner KE, Vath SD, Snider RH, Nylén ES, Becker KL, Müller B, White JC 2002 Early immunoneutralization of calcitonin in precursors markedly attenuates the adverse physiology response to sepsis in pigs. *Crit Care Med* 30:2313–2321
40. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Müller B, Li Q, Tamarkin L, White JC. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock*. 2000;14(1):73-78.
41. Becker KL, Nylén ES, Snider RH, Müller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res*. 2003;9(6):367-374.
42. Wei JX, Verity A, Garle M, Mahajan R, Wilson V. Examination of the effect of procalcitonin on human leucocytes and the porcine isolated coronary artery. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):612-621.
43. Monneret G, Arpin M, Venet F, Maghni K, Debard AL, Pachot A, Lepape A, Bienvenu J. Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils. *Intensive Care Med*. 2003; 29(6):923-928.
44. Gomes RN, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Soares MB, Shoemaker CB, David JR, Bozza MT. Calcitonin gene-related peptide inhibits local acute inflammation and protects mice against lethal endotoxemia. *Shock*. 2005;24(6):590-594.
45. Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3296–3301
46. Liaudat S, Dayer E, Praz G, et al: Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:524–527
47. 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. *Crit Care Med* 2006; 34:1996–2003
48. Stucker F, Herrmann F, Graf JD, et al: Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1392–1395
49. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, et al: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680–684
50. Beloborodova NV, Popov DA: Diagnostic value of some markers of infection in cardiosurgical patients in the early postoperative period. *Anesteziol Reanimatol* 2005; 3:45–49
51. Bossink AW, Groeneveld ABJ, Thijs LG: Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: Plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1- antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 398–407
52. Boussekey N, Leroy O, Georges H, et al: Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in communityacquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005; 33:257–263
53. Thayvil S, Shenoy M, Hamaluba M, et al: Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005; 94:155–158
54. Steinbach G, Rau B, Debard AL et al. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. *Clin Chem Lab Med*. 2004; 42 (4):440-449.
55. Hubl W, Krassler J, Zingler C, et al Evaluation of a fully automated procalcitonin chemiluminescence immunoassay. *Clin Lab*. 2003; 49(7-8):319-327.
56. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab*. 2002; 48(5-

6):263-270.

57. Yamada H, Matsuda S, Ushio Y et al. Determination of procalcitonin concentration using the SphereLight 180 clinical auto-analyzer., *Clin Chim Acta*. 2008; 388(1-2):38-40.

58. Guérin S. Evaluation of the detection of procalcitonin by an immuno-chromatography test: Brahms PCT-Q. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2000; 58(5):613-614

59. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB, Schmidt J, Lestin HG, Reinhart K. Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med*. 2000; 38(10):989-995.

61. Korczowski B, Małek U, Kowalczyk JR et al. Two diagnostic assays for serum procalcitonin measurement in clinical Practice. *Przegl Lek*. 2003; 60(5):345-348.

61. Kordek A, Podraza W, Czajka R. Reliability of semiquantitative determination of procalcitonin serum concentrations in neonates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006; 56(1):31-34.

62. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(8):679-687;

63. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al.: **Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care unit.** *Crit Care Med* 2000, **28**:977–983

64. Первушин Ю.В. Вельков В.В. Путренко Л.С. СОЭ и СРБ: что предпочтительней? *Лаборатория, журнал для врачей*, 2007, 1, с 14-15,

65. Шевченко О.П. Характеристика и клиническое значение белков острой фазы воспаления.// В кн. *Лабораторная диагностика / ред. В.В.Долгов, О.П. Шевченко.* – М.: Изд. «Реафарм». – 2005. – С.137-143

66. Nylén ES, Al Arifi A, Becker KL, Snider RH Jr, Alzeer A. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med*. 1997; 25(8):1362-1365.

67. Hausfater P, Hurtado M, Pease S, Juillien G, Lvovschi VE, Salehabadi S, Lidove O, Wolff M, Bernard M, Chollet-Martin S, Riou B. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med*. 2008 March.

68. Chang DM The role of cytokines in heatstroke. *Immunol Invest*. 1993. 22:553–561

69. Robins HI, Kutz M, Wiedemann GJ, Katschinski DM, Paul D, Grosen E, Tiggelaar CL, Spriggs D, Gillis W, d'Oleire F Cytokine induction in human by 41.8 degrees C whole body hyperthermia. *Cancer Lett* (1995) 97:195–201

70. Dornbusch HJ, Strenger V, Sovinz P, Lackner H, Schwinger W, Kerbl R, Urban C. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Support Care Cancer*. 2008 Jan 15

71. Tsirpanlis G. Inflammation in Atherosclerosis and Other Conditions: A Response to Danger. *Kidney Blood Press Res*. 2005; 28: 211–217.

72. Kumar A, Haery C, Paladugu B et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock: Association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006, 193:251-258.

73. Munson EL, Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Doern GV: Detection and treatment of bloodstream infection: Laboratory reporting and antimicrobial management. *J Clin Microbiol* 2003, 41:495-497.

74. Tavares E, Maldonado R, Ojeda ML, Minano FJ: Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005, 12:1085-1093.

75. Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA: Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: Correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003, 49:76-84.

76. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, Olsson NO, Blettery B. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis.* 2008; 8:38.
77. Mueller C, Christ-Crain M, Müller B. et al. What cardiologists do need to know about procalcitonin. *Clin Lab.* 2005; 51(1-2):1-4.
78. Cuculi F, Toggweiler S, Auer M et al. Serum procalcitonin has the potential to identify *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Jun 3.
79. Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(10):875-881
80. Lorrot M, Moulin F, Coste J, et al. Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon alpha in the differentiation between bacterial and viral infections/ *Presse Med.* 2000;29(3):128-134
81. Delèvaux I, André M, Colombier M et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(4):337-340.
82. Chua AP, Lee KH. Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Infect.* 2004; 48(4):303-306.
83. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(6):1240-1242.
84. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, Bertrand JC. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(6):1313-1316.
85. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr.* 2006; 149(1):72-76
86. Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystram D, Riou B. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med.* 2007;25(2):179-184.
87. Shimetani N, Shimetani K, Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001; 61(7): 567-574.
88. Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, Strle F. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection.* 2001;29(4):209-212
89. Taskin E, Turgut M, Kilic M, Akbulut H, Aygun AD. Serum procalcitonin and cerebrospinal fluid cytokines level in children with meningitis. *Mediators Inflamm.* 2004; 13(4):269-273.
90. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20(3):272-277.
91. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267- 1284.
92. Spanos A, Harrell Jr FE, Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989;262:2700-2707.
93. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; 28:1828- 1832.
94. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R et al. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics.* 2002; 110(4):712-719.
95. Dubos F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau M. Distinction between bacterial and aseptic meningitis in children: refinement of a clinical decision rule. *Arch Pediatr.* 2007; 14(5):434-448.
96. Viallon A, Guyomarc'h P, Guyomarc'h S, Tardy B, Robert F, Marjolle O, Caricajo A, Lambert C, Zéni F,

- Bertrand JC. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Crit Care*. 2005; 9(4):R344-350.
97. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. 1996;1:331-333.
98. Yukioka H, Yoshida G, Kurita S et al. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure. *Ann Acad Med Singapore*. 2001; 30(5):528-531.
99. Claeys R, Vinken S, Spapen H et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med*. 2002; 30(4):757-762.
100. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31(6):1737-1741.
101. Castelli GP, Pognani C, Cita M et al Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol*. 2006; 72(1-2):69-76. *Infection*. 2008;36(3):213-219.
102. Endo S, Aikawa N, Fujishima S et al. Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2008; 14(3):244-249.
103. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, et al.: **Prospective study of aetiology and outcome of adult Lower respiratory tract infections in the community.** *Lancet* 1993, **341**:511–514.
104. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE: **Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network.** *N Engl J Med* 1999, **341**:233–239.
105. Guillemot D, Courvalin P: **Better control of antibiotic resistance.** *Clin Infect Dis* 2001, **3**:542- 547.
106. Ball P, Baquero F, Cars O, et al.: **Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence.** *J Antimicrob Chemother* 2002, **49**:31–40.
107. Ip M, Rainer TH, Lee N et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 59(2):131-136
108. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and Pneumonia: Is it a Useful Marker? : *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9(3):233-240.
109. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007; 30(3):556-573.
110. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, Weber GF, Petrillo MK, Houch PM, Fine JM (1997) Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 278:2080-2084.
111. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez JL, Kalifa G, Bohuon C, Gendrel D (2001) Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001 84:332-336.
112. Masia M, Gutierrez F, Shum C et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005, 128:2223-2229.
113. Toikka P, Irjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, Ruuskanen O. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 ; 19(7):598-602
114. Nyamande K, Lalloo UG. Serum procalcitonin distinguishes CAP due to bacteria, *Mycobacterium tuberculosis* and PJP. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(5):510-515.
115. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Müller B. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174 (1):84-93

116. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, Suttrop N, Welte T Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J.* 2008; 31(2):349-355.
117. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al.: **Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia.** *Intensive Care Med* 2006, **32**:469–472.
118. Masia M, Gutierrez F, Shum C, et al.: **Usefulness of procalcitonin levels in community acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index.** *Chest* 2005, **128**:2223–2229.
119. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2007 Mar 2.
120. Haeuptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R et al. Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Aug 2
121. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, Müller C, Struck J, Müller B, Tamm M. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2007;131(4):1058-1067
122. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Kohno S. Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008; 61(2):170-174.
123. Tseng JS, Chan MC, Hsu JY, Kuo BI, Wu CL. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2008 Apr 14
124. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, Angus DC. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008;52(1):48-58.
125. Stolz D, Stulz A, Müller B et al. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest.* 2007; 132(2):504-514
126. Ramirez P, Garcia MA Ferrer M, et al. A. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia/ *Eur Respir J* 2008; 31:356-362
127. Pelosi P, Barassi A, Severgnini P, et al. Prognostic role of clinical and laboratory criteria to identify early VAP in brain injury. *Chest.* 2008 Apr 10
128. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2008; 31(2):356-362
129. Rea-Neto A, Youssef N, Tuche F et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2008; 12(2):
130. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2006; 10(5):R125.
131. Luyt CE, Combes A, Reynaud C, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2008 Apr 18
132. Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med.* 2007; 213(4):305-312.
133. Jeandrot A, Richard JL, Combescure C et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. *Diabetologia.* 2008; 51(2):347-352.
134. Secmeer G, Devrim I, Kara A et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29(2):107-111.

135. Davis TM, Assicot M, Bohuon C et al. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88(6):670-671.
136. Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A et al. Serum procalcitonin levels in severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 59(6):860-863.
137. Al-Nawas B, Shah P. Procalcitonin in acute malaria. *Eur J Med Res.* 1997; 2(5):206-208.
138. Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L et al. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis.* 2001;183(7):1161-1164.
139. Manegold C, Schmiedel S, Chiwakata CB et al. Procalcitonin serum levels in tertian malaria. *Malar J.* 2003 2:34. 112-116.
140. Uzzan B, Izri A, Durand R, et al. Serum procalcitonin in uncomplicated falciparum malaria: a preliminary study. *Travel Med Infect Dis.* 2006;4(2):77-80.
141. Jemli B, Aouni Z, Lebben I et al. Procalcitonin in invasive candidosis. *Ann Biol Clin (Paris).* 2007; 65(2):169-173
142. Gérard Y, Hober D, Petitjean S, et al. High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. *Infection.* 1995; 23(5):310-311
143. Distefano G, Curreri R, Betta P et al. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Paediatr.* 2004; 93(2):216-219.
144. Charles PE, 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.
145. Huber W, Schweigart U, Bottermann P. Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients. *Infection.* 1997; 25(6):377-378.
146. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth.* 1999; 83(4):602-607.
147. Aouifi A, Piriou V, Bastien O et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2000; 28(9):3171-3176.
148. Macrina F, Tritapepe L, Pompei F et al. Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion.* 2005;20(3):169-175.
149. Los Arcos M, Rey C, Concha A et al. Acute-phase reactants after paediatric cardiac arrest. Procalcitonin as marker of immediate outcome. *BMC Pediatr.* 2008;8:18.
150. Mokart D, Merlin M, Sannini A, et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* 2005;94(6):767-773
151. Carboni GL, Fahrner R, Gazdhar A et al. Comparison of procalcitonin and CrP in the postoperative course after lung decortication. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 33(5):777-780.
152. Franke A, Lante W, Kupser S, et al Procalcitonin levels after different types of conventional thoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 56(1):46-50.
153. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2006; 10(5):R145
154. Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Mühlhng J, Dietrich FE, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns.* 2002;28(6):535-542.
155. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res.* 1992; 24 (9):439-443.
156. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns.* 1997; 23(3):218-224.

157. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515-518.
158. Sachse C, Machens HG, Felmerer G, Berger A, Henkel E. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury. *J Burn Care Rehabil*. 1999; 20(5):354-360.
159. von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin--a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns*. 1998; 24 (8):745-750.
160. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, Bitzani M. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns*. 2007; 33(2):189-194
161. Bargues L, Chancerelle Y, Catineau J, Jault P, Carsin H. Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn. *Burns*. 2007;33(7):860-864.
162. Neely AN, Smith WL, Warden GD. Efficacy of a rise in C-reactive protein serum levels as an early indicator of sepsis in burned children. *J Burn Care Rehabil*. 1998 ;19(2):102-105.
163. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(5):1166-1169.
164. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 1998; 24(2):185-158.
165. Benoist JF, Mimoz O, Assicot M. Procalcitonin in severe trauma *Ann Biol Clin (Paris)*. 1998 ;56 (5):571-574.
166. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000; 28(4):950-957.
167. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care*. 2006; 10(1):R1.
168. Oconnor E, Venkatesh B, Mashongonyika C, Lipman J, Hall J, Thomas P. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. *Anaesth Intensive Care*. 2004;32(4):465-470
169. Han YY, Carcillo JA, Ruppel RA, Adelson PD, Wisniewski SR, Bell MJ, Janesko KL, Marion DW, Kochanek PM. Cerebrospinal fluid procalcitonin and severe traumatic brain injury in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2002; 3(1):39-44.
170. Chauveau P, Level C, Lasseur C et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study. *J Ren Nutr*. 2003; 13(2):137-143.
171. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, et al. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999 14: 1956–1960,
172. Benador N, Siegrist CA, Gendrel D et al. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*. 1998; 102(6):1422-1425.
173. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER et al. Procalcitonin in the early phase after renal transplantation--will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant*. 1998; 12(3):206-211
174. Steinbach G, Bölke E, Grünert A et al. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116 (24):849-853.
175. Guz G, Colak B, Hizel K et al Procalcitonin and conventional markers of inflammation in peritoneal dialysis patients and peritonitis. *Perit Dial Int*. 2006; 26(2):240-248
176. Rau BM, Frigerio I, Büchler MW et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg*. 2007; 142(2):134-142.
177. Yilmaz FM, Yilmaz G, Akay H et al. Evaluation of a card test for procalcitonin in continuous ambulatory

- peritoneal dialysis peritonitis. *Ann Clin Biochem.* 2007; 44(Pt 5):482-484
178. Kavsak PA et al Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure. *Clin Biochem.* 2007;40(5-6):326-329
179. Anzai T et al et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation.* 1997; 96:778-84
180. Morishima I, et al Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty: comparison with brain natriuretic peptide. *Clin Cardiol.* 2002 Mar;25(3):112-116
181. Ortolani P et al Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2007 Aug 31;
182. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M et al. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol.* 2006; 109(2):248-256.
183. Sentürk T, Cordan J, Baran I et al. Procalcitonin in patients with acute coronary syndrome: correlation with high-sensitive C-reactive protein, prognosis and severity of coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2007; 62(2):135-141.
184. Buratti T, Ricevuti G, Pechlaner C, et al. Plasma levels of procalcitonin and interleukin-6 in acute myocardial infarction. *Inflammation.* 2001; 25(2):97-100.
185. Remskar M, Horvat M, Hojker S et al. Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114(5-6):205-210.
186. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilnakos S et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction *Acute Card Care.* 2007;:1-7.
187. Enguix A, Rey C, Concha A et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 2001; 27(1):211-215
188. Kocabaş E, Sarikçiöğlü A, Aksaray Net al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2007; 49(1):7-20
189. Kordek A, Hałasa M, Podraza W. Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood. *Clin Chem Lab Med.* 2008 Jul 1.
190. Fendler WM, Piotrowski AJ. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates. : *J Paediatr Child Health.* 2008;44(3):114-118
191. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K et al. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child.* 1999; 81(5):417-421
192. Moulin F, Raymond J, Lorrot M et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child.* 2001; 84(4):332-336.
193. Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M et al. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr.* 2005; 94(2):155-158.
194. Rey C, Los Arcos M, Concha A et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007; 33(3):477-484
195. Andreola B, Bressan S, Callegaro S et al/ Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(8): 672-677.
196. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2008 May 19.

197. Korczowski B. Serum procalcitonin concentration in children with liver disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(3):268-269.
198. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A et al. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):1054-1060
199. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Nieto M et al. Prognostic utility of the semi-quantitative procalcitonin test, neutrophil count and C-reactive protein in meningococcal infection in children. *Eur J Pediatr.* 2006 ;165(1):26-29.
201. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53:1063-1066.
202. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:1218-1224.
203. Forsberg JA, Elster EA, Andersen RC et al. Correlation of procalcitonin and cytokine expression with dehiscence of wartime extremity wounds. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 ;90(3):580-588.
204. Becker KL, Nylén ES, White JC et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(4):1512-1525.

Полная версия обзора опубликована в журнале «Клинико-лабораторный консилиум», 2008, 6 (25), 46-52 и в следующих номерах.

Сокращенная «Прокальцитонин и С-реактивный белок в лабораторной диагностике воспалительных процессов» опубликована в «Лаборатория. Журнал для врачей», 2008, 3, 14-19.

---

## ЗАО «ДИАКОН» предлагает

### Приложение 1. Иммунохроматографическое полуколичественное измерение ПКТ (бесприборное)

#### Иммунохроматографический Прокальцитонин Экспресс - Тест «BRANMS PCT-Q» (BRANMS, Германия)

Иммунохроматографический полуколичественный экспресс-тест для определения концентрации прокальцитонина в сыворотке или плазме крови, который не нуждается в калибровке и в дополнительной аппаратуре.

В тесте используют мышинные моноклональные антитела к катакальцину, которые конъюгированны с коллоидным золотом и поликлональные бараньи антикальцитониновые антитела.

Набор рассчитан на 25 определений и содержит 25 индивидуальных комплектов, 25 справочных карточек и инструкцию. Каждый индивидуальный комплект содержит: 1 индивидуальный тест, 1 пластиковую пипетку, 1 стерильный пакет.

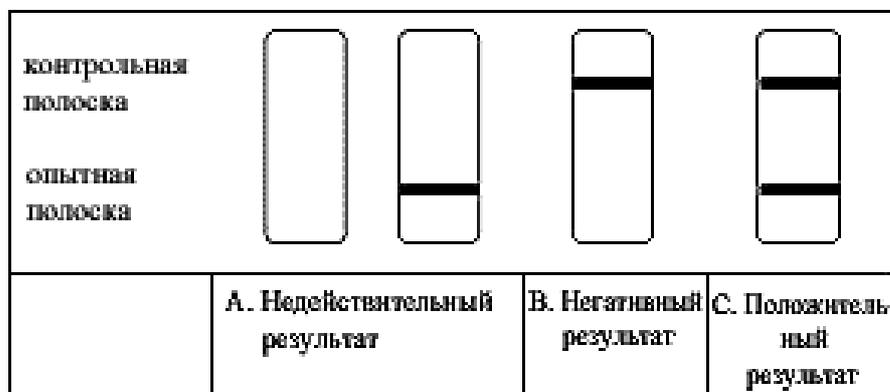
Объем вносимого образца — 200 мкл.

Время определения — 30 минут.

**Определяемые уровни концентрации PCT:** <0,5 нг/мл; от 0,5 до 2 нг/мл; от 2 до 10 нг/мл; >10 нг/мл. Высокие концентрации прокальцитонина в образце (до 4000 нг/мл), а также присутствие билирубина и липидов не влияют на результат теста. Примесь гемоглобина более 5 г/л влияет на результат исследования, возможны также индивидуальные особенности оценки цвета опытной полоски и стандарта.

**Чувствительность** - 90-92%, **специфичность** - 92-98 %. от значений, установленных для Прокальцитонин Люми-Теста.

**Визуализация и оценка результата.** Спустя 30 минут (максимум 45 минут) определяется уровень концентрации РСТ. Правильная работа тест-системы обязательно проверяется наличием окрашенной полосы в зоне «контрольной полоски» (Рис.).



**Информация для заказа:**

Каталожный номер 106.025

Фасовка: 25 индивидуально упакованных тестов.

**Приложение 2. Иммунохроматографическое измерение СРБ  
(VEDA.LAB, Франция)**

**Полуколичественный иммунохроматографический экспресс-тест  
для определения СРБ (бесприборный)  
«CRP Direct Latex» (VEDA.LAB, Франция)**

Полуколичественный экспресс-тест для определения СРБ в образцах сыворотки или плазмы крови

СРБ латекс-реагент является суспензией полистироловых частиц, сенсibilизированных козьими антителами к человеческому СРБ. При смешивании реагента с образцом сыворотки, содержащим СРБ, происходит реакция агглютинации, которая легко регистрируется визуально.

Набор рассчитан на 100 определений и содержит латекс-реагент (4,5 мл), позитивный контроль (0,5 мл), негативный контроль (0,5 мл), стеклянную подложку, 100 одноразовых мешалок и инструкцию. Все реагенты готовы к использованию.

Объем вносимого образца — 40 мкл.

Время определения — не более 3 минут.

Аналитическая чувствительность: 6 мг/л.

**Диагностическая чувствительность:** 95,6%, **диагностическая специфичность:** 96,2%.

Эффект прозоны не наблюдается до 1 600 мг/л. При более высокой концентрации СРБ могут быть ложно отрицательные результаты. В этом случае нужно повторить тест, предварительно разведя образец. Гемоглобин (до 10 г/л), билирубин (до 20 мг/дл) и липидемия (до 10 г/л) не влияют на результаты теста. Ревматоидный фактор (выше 100 МЕ/

мл) может влиять.

**Формула расчета концентрации СРБ в сыворотке:**

[СРБ] (мг/л) = наибольшее разведение с позитивной реакцией  $\times 6$  (т.к. чувствительность реагента 6 мг/л).

**Информация для заказа**

Каталожный номер: L-99050

Фасовка: Латекс-реагент на 100 определений, положительный и отрицательный контроли, стеклянная подложка черного цвета, одноразовые мешалки.

**Количественный иммунохроматографический экспресс-тест  
для определения концентрации СРБ  
«CRP-Check-1 For reader use only» (VEDA.LAB, Франция)  
(необходимо использование автоматического анализатора количественных  
иммунохроматографических тестов **Easy Reader**, VEDALAB)**

В тесте используется особая комбинация окрашенного конъюгата мышинных моноклональных антител к СРБ и иммобилизованных на мембране тестовой кассеты других мышинных поликлональных антител. В зависимости от концентрации СРБ в зоне считывания результатов появляются линии различной интенсивности окраски, что позволяет определять концентрацию СРБ в сыворотке, плазме или в цельной крови *с помощью иммунохроматографического экспресс-анализатора «Easy Reader»* (см. ниже).

Набор рассчитан на 20 определений и содержит 20 тестовых кассет, 20 пластиковых пипеток, разбавитель для образца во флаконе-капельнице и инструкцию.

Объем вносимого образца — 25 мкл.

Время определения — 10 минут.

Диапазон измерения СРБ: 2,5 - 400 мкг/мл (диапазон линейного измерения - в пределах 2,5-100 мкг/мл).

Высокие концентрации СРБ в образце (до 3010 мкг/мл) не дают эффекта прозоны.

**Информация для заказа**

Каталожный номер: 34091-3L

Фасовка: 20 тестов.

**Автоматический анализатор  
количественных иммунохроматографических тестов  
Easy Reader, VEDALAB**



Ридер для иммунохроматографических экспресс-тестов (количественное измерение).

Размер прибора - 20 x 20 x 7 см, вес – 800 г..

Позволяет количественно измерять и документировать результаты широкого ряда тестов, (см. ниже). Прибор очень легко перенастраивается на считывание новых тестов, для этого достаточно просто выбрать в меню подходящий тест. При появлении в продаже новых видов тестов достаточно заменить ПЗУ (программируемую память) прибора для того, чтобы получить возможность считывания интересующих лабораторию новых тестов. Заменить ПЗУ можно очень просто прямо на рабочем месте.

## Иммунохроматографические количественные экспресс-тесты VEDALAB

Диапазон измерений (от – до):

**СРБ** - 2,5 - 400 мкг/мл;  
Тропонин I - 0 - 5 000 нг/мл;  
Миоглобин – 50 - 500 нг/мл;  
Креатинкиназа МВ – 5 - 500 нг/мл;  
D-Димер – 250 - 5000 нг/мл;  
ПСА - 0 - 100 нг/мл;  
РЭА – 5 - 250 нг/мл;  
АФП – 10 - 300 нг/мл;  
Ферритин – 10 - 630 нг/мл;  
ТТГ – 2 - 80 мМЕ/л;  
Пролактин – 20 - 350 нг/мл;  
ХГЧ – 5 - 500 000 МЕ/мл;  
IgE - 10 - 800 МЕ/мл.

### Информация для заказа.

Каталожный номер ридера 36100. В базовую комплектацию входят ПЗУ-22 и ПЗУ-4.

Для измерения СРБ необходимо дополнительно приобрести ПЗУ-15. Для измерения D-Димера необходимо дополнительно приобрести ПЗУ-19.

Для считывания остальных тестов подходит входящее в комплектацию ПЗУ-22 (мультиПЗУ, позволяет считывать 11 разных тестов путем простого выбора показателя из меню прибора). Возможно также качественное считывание с документацией результатов (ответ да-нет) тестов на инфекционные заболевания при помощи ПЗУ-4.

## Приложение 3. Количественное измерение ПКТ

### 3.1 Люминометр «Lumat 9507» (Berthold Technologies, Германия)

Прибор для иммунохемилюминесцентного анализа.

*Спектр чувствительности* - 390 - 500 нм.

*Формат проб:* пробирки, на стенках которых имеется покрытие из антител.

*Суть измерения:* эмиссия хемилюминесценции происходит с очень быстрой кинетикой. Реакция длится всего 2 секунды. В качестве люминесцентной метки используются производные акридина. Микрокомпьютер интегрирует все подсчитанные во время измерения импульсы. Этот интеграл умножается на характерный для данного прибора коэффициент и выдает данные в единицах „RLU" (Relative Light Unit).

Иммунолюминесцентный тест требует использования двух реагентов В приборе есть отдельные емкости для реагентов и инжекторы. Впрыскивание реагентов осуществляется автоматически.

### 3.2. Основной набор реагентов для измерения ПКТ «Basislit LIA” (BRAHMS, Германия)

Набор рассчитан на 1000 измерений.

*BR1 (Реагент 1):*

0,5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в 0,1 М HNO<sub>3</sub>, 3 флакона по 105 мл, готовый к употреблению раствор  
BR2 (Реагент 2):

0,25М NaOH, 3 флакона по 105 мл, готовый к употреблению раствор

BK1 (контроль 1):

лиофилизат, 2 флакона по 2 мл после восстановления дистиллированной водой

BK2 (контроль 2):

лиофилизат, 2 флакона по 2 мл после восстановления дистиллированной водой

Дополнительное оборудование:

Микролитровые пипетки (20 мкл, 250 мкл) со сменными наконечниками

Вибромешалка

Горизонтальная качалка

Диспенсер (5 мл) для промывного раствора

Люминометр с двумя инжекторами (Lumat 9507)

### 3.3. Количественный тест на ПКТ «PCT LIA» (BRAHMS, Германия)

В основе метода лежит реакция двух высокоспецифичных моноклональных антител с двумя позициями молекулы прокальцитонина (кальцитонином и катакальцином), при этом исключается перекрестное взаимодействие. Одно из антител имеет акридиновую люминесцентную метку (трейсер) и связывается с кальцитониновым фрагментом прокальцитонина, другое антитело фиксировано на стенке пробирки и реагирует с прокальцитонином в области катакальцина.

Набор рассчитан на 100 определений (для анализа проб 42 пациентов в двойном определении).

Диапазон определения концентраций 0,5–1000 нг/мл.

Для проведения исследования необходимо 20 мкл плазмы, тест выполняется в течение 2 ч.

Концентрация ПКТ определяется по построенной пользователем калибровочной кривой, либо при помощи мастер-кривой (стандартная кривая от производителя для соответствующей серии реагентов, которую адаптируют на люминометр с помощью двух калибраторов). Отклонение измеренных с помощью мастер-кривой значений ПКТ очень незначительно, однако при температуре инкубации свыше 25 °С оно может достигать 20%.

## Приложение 4. Наборы DiaSys для количественного определения С-реактивного белка (на биохимических анализаторах)

### 4.1. С-реактивный белок. СРБ

Информация для заказа

№ набора 1 7002 99 10 753 Фасовка 48 мл

Для диагностики воспалительных процессов. Иммунотурбидиметрический тест. Конечная точка. Диапазон измерений. 1. Калибровка по одной точке: Диапазон измерения 2–250 мг/л в зависимости от анализатора. 2. Нелинейная калибровка по нескольким точкам: диапазон измерений от 2 мг/л до концентрации калибратора наиболее высокого уровня, не менее чем 250 мг/л. Предела прозоны нет при концентрациях СРБ до 2000 мг/л.

Аскорбиновая кислота до 30 мг/дл, билирубин до 40 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа, так же как и антикоагулянты в их обычных концентрациях. Нижний предел определения 2 мг/л.

Нормальные величины: взрослые, мг/л <5, *Примечание:* значения >3 мг/л могут указывать на риск ИБС. Новорожденные до 3-х недель, мг/л <4.1, Младенцы до 4-х недель, дети, мг/л <2.8

### **Калибраторы С- реактивного белка**

#### **Информация для заказа**

##### **TruCal CRP level 1**

№ набора 1 7000 33 00 888 Фасовка 1 x 1 мл

##### **TruCal CRP level 2**

№ набора 1 7000 34 00 888 Фасовка 1 x 1 мл

##### **TruCal CRP level 3**

№ набора 1 7000 35 00 888 Фасовка 1 x 1 мл

##### **TruCal CRP level 4**

№ набора 1 7000 36 00 888 Фасовка 1 x 1 мл

##### **TruCal CRP level 5**

№ набора 1 7000 37 00 888 Фасовка 1 x 1 мл

### **Контрольные сыворотки С- реактивного белка**

##### **TruLab CRP level 1**

№ набора 5 9600 99 10 045 Фасовка 1 x 1 мл

##### **TruLab CRP level 2**

№ набора 5 9610 99 10 045 Фасовка 1 x 1 мл

## **4.2. С-реактивный белок, CRP U-hs универсальный/высокочувствительный**

#### **Информация для заказа**

№ набора 1 7045 99 10 730 Фасовка 120 мл

Иммунотурбидиметрический тест – два варианта. Рекомендован для диагностики воспалений и кардиоваскулярных рисков.

Принцип определения: измерение концентрации СРБ методом кинетики фиксированного времени путем фотометрического измерения реакции антиген–антитело между антителами к человеческому CRP, иммобилизованными на полистироловых частицах, и СРБ, присутствующим в пробе.

**4.2.1 Универсальный вариант (U)** имеет чрезвычайно широкий спектр измерений при малом объеме образца: *от 0,3 мг/л до концентрации максимального калибратора (не менее 350 мг/л).*

Предела прозоны при концентрациях CRP до 1000 мг/л не наблюдалось. При концентрации CRP 1,0 мг/л интерференция с липемией при концентрациях триглицеридов (интралипида) до 2000 мг/дл составляет менее 10%. Не наблюдалось интерференции с ревматоидным фактором при концентрациях до 700 МЕ/мл, билирубином при концентрациях до 40 мг/дл и гемоглобином при концентрациях до 1000 мг/дл. **Нижний предел определения 0,3 мг/л.**

**4.2.2. Высокочувствительный вариант (hs)** рекомендуется для диагностики кардиоваскулярных рисков для образцов с концентрацией, ниже чем 20 мг/л и когда требуется высокая точность и хорошее качество измерений в диапазоне **0,05 – 20 мг/л.**

Многоточечная калибровка: Диапазон измерения: от 0,05 г/л до концентрации максимального калибратора (не менее 20 мг/л). При концентрациях CRP до 1000 мг/л эффекта прозоны не наблюдалось. При концентрации CRP 0,7 мг/л интерференция с липемией при концентрациях триглицеридов (интралипида) до 1200 мг/дл составляет менее 10%. Не наблюдалось интерференции с ревматоидным фактором при концентрациях до 700 МЕ/мл, билирубином при концентрациях до 40 мг/дл и гемоглобином при концентрациях до 1000 мг/дл. **Нижний предел определения: 0,05 мг/л.**

Нормальные величины (мг/л)

Взрослые: менее 1. Значения, превышающие 2 мг/л, могут указывать на риск развития ИБС.

При использовании CRP в качестве маркера ИБС следует принимать во внимание клинические показатели и значения CRP, полученные ранее.

#### **4.2.2.1. Калибраторы С- реактивного белка (высокочувствительного)**

**TruCal CRP hs** (набор калибраторов 5 уровней)

##### **Информация для заказа**

№ набора 1 7080 99 10 059 Фасовка 5x 1 мл

Контрольные сыворотки С- реактивного белка

##### **TruLab CRP hs level 1**

№ набора 5 9730 99 10 046 Фасовка 1 x 1 мл

##### **TruLab CRP hs level 2**

№ набора 5 9740 99 10 046 Фасовка 1 x 1 мл

Подробную информацию о продукции ЗАО «ДИАКОН»,

а также научные обзоры, касающиеся достижений современной лабораторной медицины

и регулярно обновляемые новости мировой лабораторной диагностики  
можно найти на нашем сайте в Интернете: [www/diakon-diagnostics.ru](http://www/diakon-diagnostics.ru)

***Мы работаем больше, чтобы вы сомневались меньше***

---

**ЗАО «ДИАКОН»**

142290, г. Пушкино Московской обл., проспект Науки, дом 5  
Тел.: (495) 980-6338, 980-6339. Факс: (495) 980-6679  
E-mail: [sale@diakon-diagnostics.ru](mailto:sale@diakon-diagnostics.ru) <http://www.diakon-diagnostics.ru>

**Обособленное подразделение ЗАО ДИАКОН**

117452, Москва, Внутренний проезд, дом 8, строение 9.  
тел.: (499) 788-7810, (499) 788-7811. Факс: (499) 788-7812  
E-mail: [market@diakon-diagnostics.ru](mailto:market@diakon-diagnostics.ru) <http://www.diakon-diagnostics.ru>

---