



BIOMÉRIEUX



BIOMÉRIEUX

bioMérieux In vitro диагностика для здравоохранения

Компания bioMérieux, являясь основным игроком в области *in vitro* диагностики, всегда обладала передовым настроем и неустанным желанием способствовать улучшению здравоохранения во всем мире.

Наши диагностические решения имеют большую медицинскую значимость для работников здравоохранения, предоставляя им самую значимую и достоверную информацию в максимально быстрые сроки в поддержку решений, определяющих терапию пациента.

Миссия компании состоит также в поддержке медицинского образования путем предоставления информации о диагностических возможностях как можно большему количеству людей. Фокусируясь на медицинской значимости диагностики, наша коллекция образовательных буклетов направлена на повышение осведомленности о ключевой роли результатов диагностических тестов в принятии терапевтических решений.

Доступны другие информационные буклеты. Свяжитесь с вашим региональным представителем компании bioMérieux

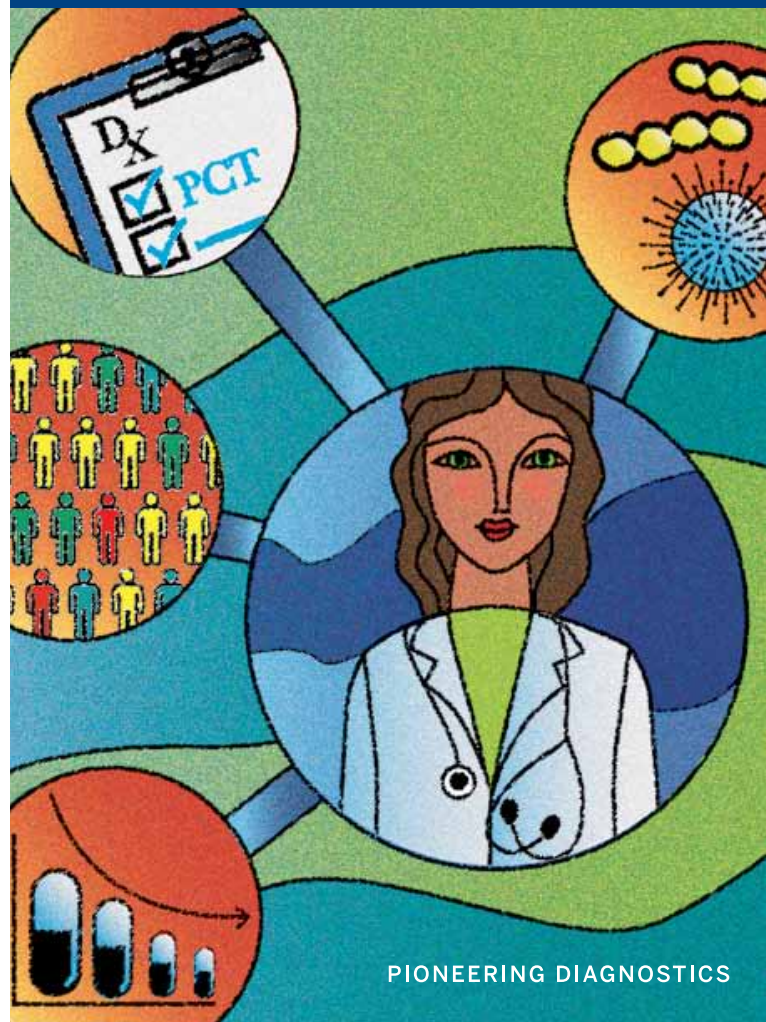
Информация в данном буклете является ознакомительной и не представляет собой полный набор рекомендаций. bioMérieux не несет ответственности за диагностику или лечение, назначенное лечащим врачом. Всегда консультируйтесь с врачом-клиницистом или другим квалифицированным медицинским персоналом в отношении медицинских вопросов.

Все материалы, опубликованные в данном буклете, являются собственностью ООО «биоМерье Рус» и не могут быть опубликованы в других ресурсах без предварительного согласования с ООО «биоМерье Рус». Копирование и цитирование материалов данного буклета возможно только с указанием ссылки на первоисточник.

ООО «биоМерье Рус»
115230, Москва, Россия,
1-й Нагатинский проезд, д. 10, к. 1
Тел. +7 (495) 221 10 79
E-mail: info.russia@biomerieux.com
www.biomerieux-russia.com

Клиническое руководство по применению ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

для диагностики и мониторинга
антибактериальной терапии



PIONEERING DIAGNOSTICS

ПРЕДИСЛОВИЕ

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

В данном буклете, предназначенном для использования в качестве практического руководства, приводится обзор возможной пользы и ограничений, связанных с применением ПКТ в диагностике бактериальных инфекций, дифференциальной диагностике бактериальных инфекций от вирусных и от других заболеваний, оценке степени тяжести и прогноза заболевания, а также для обоснования клинических решений по проведению антибактериальной терапии.

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

РАЗДЕЛ 1. В данном разделе обсуждаются доклинические данные о ПКТ, зависимость кинетики от времени и различные диагностические пороговые значения в зависимости от клинических условий.

РАЗДЕЛ 2. Обсуждение диагностических и прогностических характеристик ПКТ с приведением примеров из клинических научных исследований.

РАЗДЕЛ 3. Описывается применение ПКТ для контроля состояния пациентов и для принятия решения о назначении и продолжительности антибактериальной терапии при различных типах инфекций и в различных клинических условиях.

РАЗДЕЛ 4. В разделе «Вопросы и ответы» обсуждаются некоторые дополнительные важные аспекты, связанные с применением ПКТ.

Philipp SCHUETZ, MD, MPH

СОДЕРЖАНИЕ ДАННОГО БУКЛЕТА ПОДГОТОВИЛ:

Филипп Шутц, доктор медицины, магистр в области здравоохранения

Senior Consultant, Medical University Department Internal Medicine and Emergency Medicine
Kantonsspital Aarau, Tellstrasse H7, CH-5001 Aarau
Professorship and faculty at the University of Basel

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

ТАКЖЕ МЫ ХОТИМ ПОБЛАГОДАРИТЬ:

проф. Элейн Герве

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

и

д-ра Андреаса Хона

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

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



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

СОДЕРЖАНИЕ

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Что такое прокальцитонин и где он вырабатывается? 4
2. Как регулируется выработка прокальцитонина на клеточном уровне? 5
3. Различные пороговые значения в разных клинических условиях 6

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

1. Влияние вирусных и различных типов бактериальных инфекций на уровень ПКТ 8
2. Диагностическая ценность прокальцитонина для раннего выявления сепсиса 10
3. Прогностическая ценность прокальцитонина в отделении неотложной помощи и ОИТ 12
4. Применение прокальцитонина в неонатологии и педиатрии 14

ИЗМЕРЕНИЕ ПКТ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О НАЗНАЧЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

1. Применение прокальцитонина при первичной медицинской помощи 16
2. Применение прокальцитонина при инфекциях нижних дыхательных путей в отделениях неотложной помощи и в стационаре 18
 - Бронхит, обострение ХОБЛ в отделении неотложной помощи 18
 - Лечение внебольничной пневмонии в ОИТ 19
 - Основанные на ПКТ алгоритмы антибиотикотерапии 20
3. Применение прокальцитонина в отделении реанимации 22
 - Лечение сепсиса в ОИТ 22
 - Лечение внебольничной пневмонии в ОИТ 24
 - Инфекционные осложнения у хирургических пациентов в ОИТ 24

ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ 28

- РУКОВОДСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ 32
- НОВЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА 33
- ОСНОВАННЫЕ НА ПКТ АЛГОРИТМЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ 36

ВВЕДЕНИЕ

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

Развитие резистентности микроорганизмов и серьезная проблема, обусловленная инфекцией *Clostridium difficile*, требуют более эффективных действий для **снижения необоснованного и продолжительного применения антибиотиков** при самостоятельно проходящих небактериальных инфекциях и бактериальных инфекциях на стадии выздоровления.

Для достижения этой цели срочно необходимы диагностические инструменты и биомаркеры, позволяющие проводить более эффективную оценку риска инфекции у пациента и его ответа на антибактериальную терапию.

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

На основании такой регуляции и кинетики во многих исследованиях подтверждается клиническая польза ПКТ в различных клинических условиях и при различных инфекциях.

- ПКТ улучшает раннее выявление сепсиса и оценку степени риска [2].
- ПКТ может помочь в принятии решений о прекращении приема антибиотиков для пациентов с подозрением или подтвержденным сепсисом [39].
- В исследованиях по респираторным инфекциям было показано, что использование ПКТ для терапии приводило к более целенаправленному применению антибиотиков со снижением их применения на 30–70% в зависимости от клиники.
- В исследованиях по респираторным инфекциям было показано, что использование ПКТ для терапии приводило к дополнительным выгодам, таким как снижение риска развития побочных эффектов, связанных с применением антибиотиков, снижение продолжительности пребывания в стационаре и уменьшение общих затрат благодаря экономии на антибиотиках [3].

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

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1 Что такое прокальцитонин и где он вырабатывается?

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

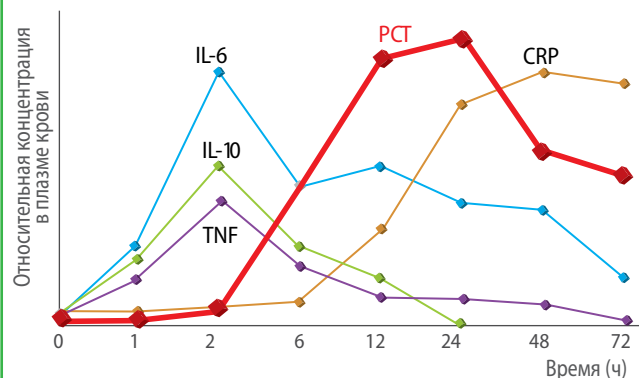
Цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-6 и фактор некроза опухоли (ФНО), характеризуются быстрым начальным пиковым нарастанием при инфекции, однако их уровни снижаются до нормы в течение нескольких часов. Высокая вариабельность уровня этих маркеров является значительной проблемой для их применения в клинической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

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

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

Рисунок 1. Профили кинетики различных биомаркеров бактериальной инфекции

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



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

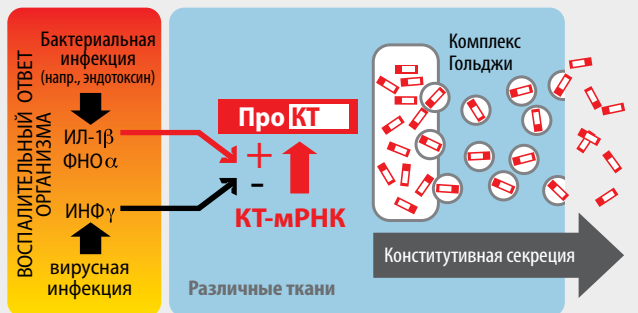
2 Как регулируется выработка прокальцитонина на клеточном уровне?

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

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

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

Adapted from Christ-Crain M et al. Swiss Medical Weekly 2005;135(31-32): 451–460 [7].
Pro-CT: Prohormone of calcitonin. CT-mRNA: Calcitonin-messenger ribonucleic acid.



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

3 Различные пороговые значения в разных клинических условиях

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

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

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

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

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

Рисунок 3. Пороговые уровни ПКТ в зависимости от характера течения болезни. По материалам Schuetz P et al. BMC Medicine 2011; 9: 107 [4]; Albrich W.C. et al. Arch Intern Med. 2012; 172 (9): 715–722 [69].

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

3А. ПОДОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ

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

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

3В. ОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ

БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ?	Низкий риск сепсиса; следует рассмотреть более вероятные диагнозы других, неинфекционных заболеваний		Наличие сепсиса вероятно у пациентов с ПКТ > 0,5 и клиническими признаками, указывающими на возможность сепсиса		
	КРАЙНЕ МАЛОВЕРЯТНО	МАЛОВЕРЯТНО	ВЕРЯТНО	ОЧЕНЬ ВЕРЯТНО	
	0	1,25	0,5	1	2 >10 ПКТ (нг/мл)



ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

1 Влияние вирусных и различных типов бактериальных инфекций на уровень ПКТ

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

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

Традиционные методы посева, например посев крови, направлены на выявление и определение возбудителя. Это важно для определения характера резистентности и выбора антибиотика. Тем не менее эти методы не дают информации об **ответе организма-хозяина** на инфекцию, который зависит от вирулентности микроорганизма и тяжести инфекции.

С другой стороны, **ПКТ отражает ответ пациента на инфекцию** и, таким образом, косвенно характеризует степень выраженности и тяжесть инфекции. Благодаря доступности новых микробиологических методов для быстрого определения микроорганизмов с более высокой чувствительностью, ПКТ может помочь повысить специфичность данных методов за счет получения информации о степени тяжести и «значимости» результатов микробиологического посева у отдельных пациентов.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

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



ПКТ помогает дифференцировать вирусную и бактериальную инфекцию и обеспечивает правильную интерпретацию результатов микробиологического анализа. ПКТ также дает дополнительную информацию об ответе организма на инфекцию.

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



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

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

2 Диагностическая ценность прокальцитонина для раннего выявления сепсиса

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

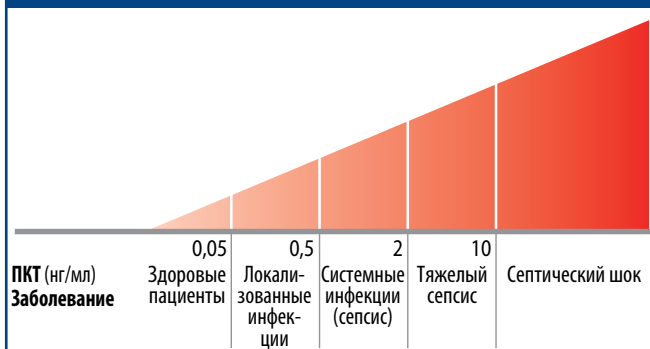
Основным принципом современного лечения сепсиса является **ранняя диагностика заболевания** и **раннее начало соответствующей антибактериальной терапии**, а также **инфузионная терапия**. Клинические признаки, например, критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), характеризуются недостаточной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

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

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

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

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

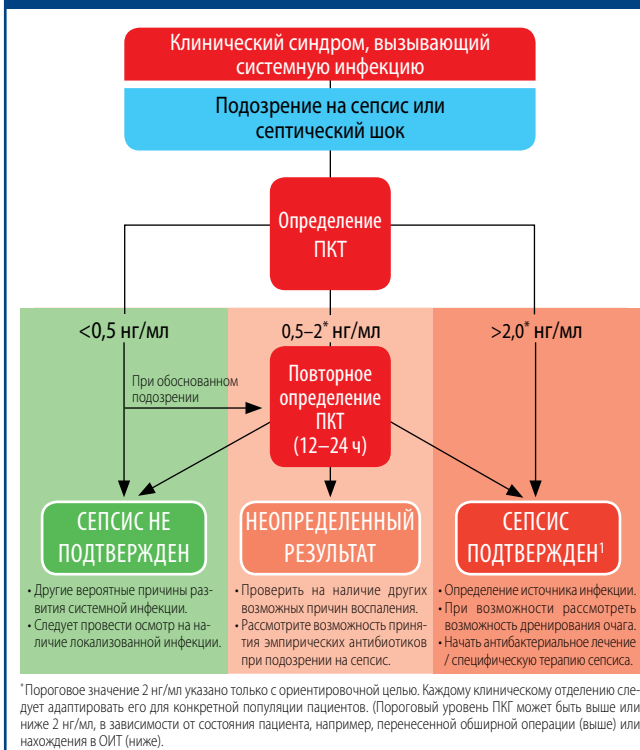


В УСЛОВИЯХ ОИТ и у пациентов с подозрением на сепсис или септический шок уровень ПКТ обычно составляет более 2 нг/мл, а уровень ПКТ <0,5 нг/мл указывает на очень низкую вероятность сепсиса (высокая отрицательная прогностическая значимость) [17] (рис. 5).

Таким образом, ПКТ улучшает дифференциальную диагностику различных заболеваний, проявления которых сходны с тяжелыми системными бактериальными инфекциями и сепсисом. (См. новые определения сепсиса на странице 35, опубликованных в 2016 году, в которых отказались от понятия «Синдром системного воспалительного ответа» (ССВО) и считается, что термин «тяжелый сепсис» является избыточным).

Рисунок 5. Диагностика сепсиса с помощью ПКТ в условиях ОИТ.

По материалам *Harbarth S. et al. Am J Res. Crit. Care Med. 2001; 164: 396–402* [17].



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

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

3 Прогностическая ценность прокальцитонина в отделении неотложной помощи и ОИТ

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

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

У ПАЦИЕНТОВ С ПОДОСТРЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

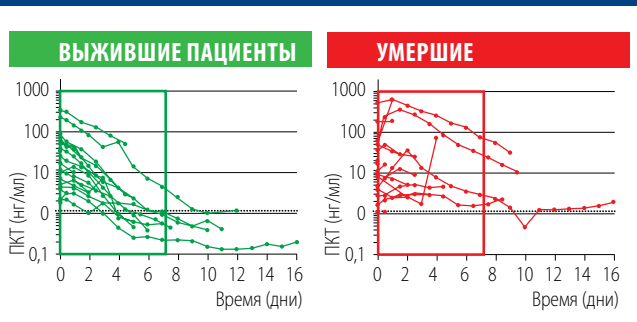
- а) **низкий уровень ПКТ** указывает на **низкий риск** бактериальной этиологии заболевания и ВБП, а следовательно, **низкий риск смертельного исхода**;
- б) **высокий уровень ПКТ** указывает на **высокий риск** развития заболевания бактериальной этиологии и ВБП и, вероятно, **более высокий риск смертельного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

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

ОЦЕНКА КИНЕТИКИ ПКТ ВО ВРЕМЕНИ более полезна у пациентов с умеренным или высоким риском, чем оценка его первичных значений (рис. 6). Отсутствие снижения уровня ПКТ при первичном мониторинге позволяет выявить пациентов, не отвечающих на терапию. Последнее заключение также согласуется с результатами исследований с участием пациентов ОИТ с сепсисом и вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП), показавшими, что **снижение уровня ПКТ со временем является более чувствительным прогностическим фактором исхода**, чем оценка исходного уровня ПКТ [20–23].

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

По материалам Harbarth S. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 396–402 [17].



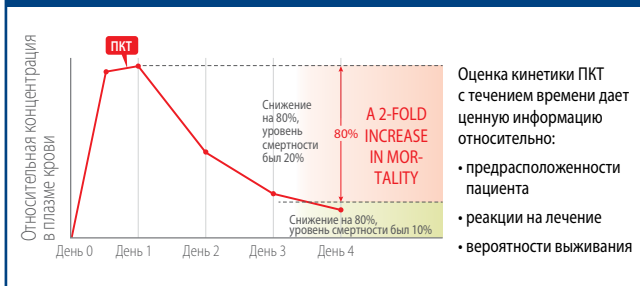
Исследование по **мониторингу уровня прокальцитонина при сепсисе (Procalcitonin Monitoring Sepsis Study, MOSES)** позволило расширить применимость ПКТ в клинической практике. В этом исследовании ПКТ использовали для оценки ответа пациентов с сепсисом на лечение путем сравнения исходного уровня ПКТ с уровнем ПКТ, измеренным на 4-й день [24, 25]. **Мониторинг динамики уровня ПКТ** вместе с другими результатами лабораторных и клинических исследований **позволяет оценить совокупный 28-дневный риск смертности** у пациентов с сепсисом или септическим шоком, госпитализированных в ОИТ.

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

- Изменение уровня ПКТ во времени улучшает прогнозирование совокупного 28-дневного риска смерти по любой причине у пациентов с диагностированным сепсисом или септическим шоком.
- У пациентов со **снижением уровня ПКТ на <80% в течение первых 4 дней** после диагностирования сепсиса или септического шока наблюдалось **2-кратное повышение риска смертельного исхода** в сравнении с пациентами со снижением уровня ПКТ > 80% (10% уровень смертности).
- Исходный уровень ПКТ (≤2,0 или >2,0 нг/мл) представляет важную дополнительную информацию о риске смертельного исхода при повторной оценке течения болезни у пациента с помощью измерений уровня ПКТ в последующие дни.

Рисунок 7. Использование кинетики ПКТ для оценки риска смертности с течением времени.

По материалам Schuetz P. et al. Crit Care Med. 2017; 45(5): 781–789 [25].



Оценка кинетики ПКТ с течением времени дает ценную информацию относительно:

- предрасположенности пациента
- реакции на лечение
- вероятности выживания

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

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

4 Применение прокальцитонина в неонатологии и педиатрии

В популяции пациентов детского возраста ПКТ является очень полезным биомаркером. Недавнее исследование NeopIns показало, что принятие решений на основе ПКТ значительно сократило продолжительность антибиотикотерапии у новорожденных с подозрением на ранний начальный сепсис, а исследование ProPAED показало, что терапия с мониторингом ПКТ значительно снижает воздействие антибиотиков у детей и подростков с инфекцией нижних дыхательных путей [26, 27]. В сочетании с клиническими признаками измерения ПКТ могут помочь врачам в следующих ситуациях:

■ РУКОВОДСТВО ПО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В рандомизированном контролируемом исследовании Baer et al. показали, что, хотя мониторинг на основании ПКТ не снижал первичную частоту назначения антибактериальной терапии, он снижал уровень применения антибиотиков у детей и подростков с инфекциями нижних дыхательных путей за счет уменьшения продолжительности антибактериальной терапии почти на 2 дня (4,5 дня в группе с мониторингом ПКТ в сравнении с 6,3 дня в контрольной группе) [26]. Этот эффект был наиболее выражен у пациентов с пневмонией (9,1 дня в группе с мониторингом ПКТ в сравнении с 5,7 дня в контрольной группе).

В Индии исследование с участием пациентов детского ОИТ показало, что измерение ПКТ помогало исключить диагноз «сепсис» и ограничить применение антибиотиков. Результаты однократного измерения ПКТ позволили снизить дозу антибиотиков у 7,7% пациентов, а 21% пациентов не потребовалось усиление антибактериальной терапии (пороговое значение <2 нг/мл) [27].

Более того, в другом рандомизированном исследовании по применению антибиотиков у новорожденных использование контроля ПКТ с пороговым значением 0,25 нг/мл для определения необходимости начала и продолжения антибактериальной терапии значимо снижало применение антибиотиков у детей почти на 50% без развития вредных эффектов [28].

■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО И БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

Уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл в сочетании с высоким уровнем белка в ЦСЖ при правильно проведенной клинической оценке является чувствительным и специфичным маркером для выявления бактериального менингита [29]. Данный подход/стратегия позволяет избежать ненужного назначения антибактериальных препаратов и уменьшить длительность пребывания в больнице детей с вирусным менингитом.

■ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ С ПОВЫШЕНИЕМ ТЕМПЕРАТУРЫ

ПКТ может помочь в диагностике острого пиелонефрита и прогнозировании почечного фиброза, так как уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл указывает на повреждение почек и существенно повышается у детей с фиброзом почек. Уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл может наблюдаться при пузырно-мочеточниковом рефлюксе тяжелой степени (≥ 3) (ПМР) [30].

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

Для проведения дифференциальной диагностики ТБИ и нетяжелых форм или вирусных инфекций у детей с ЛНГ был предложен пороговый уровень ПКТ 0,5 нг/мл. Шкала оценки риска, лабораторная шкала, обеспечивающая комплексную оценку результатов анализа на СРБ, прокальцитонин и экспресс-анализ мочи с помощью тест-полоски также считаются полезными инструментами при прогнозировании ТБИ [31].

■ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИИ

Повышение уровня ПКТ и СРБ в совокупности с положительным анализом на пневмококковый антиген в моче является надежным прогностическим фактором пневмококковой пневмонии [32].

■ НОВОРОЖДЕННЫЕ

У новорожденных уровень ПКТ физиологически повышен и изменяется в зависимости от возраста (часов после рождения) в течение первых двух дней (табл. 1) [33].

Таблица 1. Уровни ПКТ у новорожденных

Источник *Chiesa et al. Clin Chim Acta 2011; 412 (11–12): 1053–1059* [33].

ВОЗРАСТ (ЧАСЫ)	ПКТ (НГ/МЛ)
0–6	2
6–12	8
12–18	15
18–30	21
30–36	15
36–42	8
42–48	2

Уровень ПКТ в сыворотке на момент поступления обеспечивает очень высокую точность диагностики (AUC = 0,87) неонатального сепсиса [34]. В крупномасштабном проспективном исследовании среди новорожденных было показано, что ПКТ является наилучшим маркером для выявления бактериемии и бактериального менингита у новорожденных с лихорадкой в возрасте от 7 дней до 3 месяцев [35].

Несколько рандомизированных исследований показали, что использование алгоритмов, основанных на ПКТ, может сократить антибиотикотерапию при подозрении на сепсис у новорожденного. В 2010 году одноцентровое исследование показало, что принятие решений на основе ПКТ может привести к сокращению 22,4 ч антибактериальной терапии [32]. Недавнее многоцентровое исследование NeopIns с участием более 1700 новорожденных показало, что принятие решений, основанных на ПКТ, может значительно сократить длительность антибиотикотерапии [71].

Повышение концентрации ПКТ в пуповинной крови было описано как фактор повышенного риска смертельного исхода у недоношенных новорожденных [36]. Lencot et al. оценили диагностическую ценность алгоритма, основанного на мониторинге ПКТ в пуповинной крови у новорожденных с подозрением на ранний неонатальный сепсис (РН С) [37].

Применение данного алгоритма обеспечивало значимое снижение частоты взятия анализов крови и назначения антибиотиков и подтвердило, что он является безопасной альтернативой существующему в настоящее время стандарту лечения. Результаты исследования показали, что ПКТ является новым и эффективным маркером для неонатологов при лечении новорожденных с подозрением на РНС, хотя эти результаты должны быть подтверждены в многоцентровом валидационном исследовании.

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



ИЗМЕРЕНИЕ ПКТ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О НАЗНАЧЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Нарастающая резистентность к антибиотикам и отсутствие новых разрабатываемых антибиотиков для воздействия на мультирезистентные микроорганизмы повышают важность **осторожного назначения имеющихся антибиотиков** для сохранения их эффективности. Также необходимо приложить усилия для **снижения необоснованного и продолжительного применения антибиотиков** для лечения самостоятельно проходящих заболеваний небактериальной природы и бактериальных инфекций на стадии выздоровления.

Было показано, что ПКТ можно использовать в различных клинических условиях для принятия **решения о начале, продолжении или прекращении антибактериальной терапии** на основании исходного уровня ПКТ и повторных измерений, что способствует **эффективному контролю применения антибиотиков** [3, 8].

1 Применение прокальцитонина при первичной медицинской помощи

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

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

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

Мета-анализ, который послужил основой для **Cochrane Systematic Review 2017** года, исследовал влияние использования ПКТ на **иницирование или прекращение антибиотиков** у пациентов с острыми респираторными инфекциями [73]. Он продемонстрировал, что **лечение с помощью ПКТ значительно улучшает клинические результаты у пациентов с ОРИ при разных клинических условиях** (рис. 8).

- **Смертность в течение 30 дней** была значительно ниже у пациентов, проходивших тест на прокальцитонин, чем в контрольной группе (8,6% по сравнению с 10,0%, $p = 0,037$). Это снижение смертности наблюдалось в разных клинических условиях и среди пациентов с различными типами инфекционных заболеваний, за исключением условий оказания первичной врачебной медико-санитарной помощи и пациентов, страдавших бронхитом; в этих случаях смертность была крайне низкой.
- **Общая длительность приема антибиотиков** была значительно меньше у пациентов, проходивших тест на прокальцитонин, чем в контрольной группе (5,7 дня по сравнению с 8,1 дня, $p \leq 0,001$), что было связано с меньшей начальной дозой прописанных антибиотиков (при оказании первичной медико-санитарной помощи), меньшей дозой прописанных антибиотиков и меньшей длительностью терапии (в отделении неотложной помощи), а также меньшей длительностью лечения (в реанимационном отделении).
- **Связанные с приемом антибиотиков побочные эффекты** значительно реже проявлялись у пациентов, прошедших тест на прокальцитонин, чем в контрольной группе (16% по сравнению с 22%, $p \leq 0,001$).

Рисунок 8. Эффект использования ПКТ для иницирования или отмены приема антибиотиков у пациентов с острыми респираторными инфекциями

По материалам Schuetz P et al. Lancet Infect Dis. 2018; 18(1): 95–107 [73].

	ПКТ (нг/мл)	Контроль (n = 3372)	ПКТ (нг/мл)
30-дневная смертность	286 (8,6%)	336 (10,0%)	0,037
Общее воздействие антибиотика, дни (среднее значение)	5,7	8,1	<,0001
Побочные эффекты антибиотиков	16%	22%	<,0001

У пациентов с острыми респираторными инфекциями лечение с помощью ПКТ связано с уменьшением риска смертности, снижением скорости лечения, снижением воздействия антибиотиков и меньшим количеством побочных эффектов, связанных с антибиотиками.

2 Применение прокальцитонина при инфекциях нижних дыхательных путей в отделениях неотложной помощи и в стационаре

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), такие как внебольничная пневмония (ВБП), бронхит, обострение ХОБЛ в отделении неотложной помощи – самые вирусные инфекции. Тем не менее пациенты по-прежнему часто подвергаются чрезмерному лечению антибиотиками, потому что сложно исключить бактериальную этиологию, основанную на клинических признаках.

■ БРОНХИТ, ОБОСТРЕНИЕ ХОБЛ В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Исследования по оценке протоколов лечения с контролем уровня ПКТ у таких пациентов показали, что у пациентов со стабильным клиническим состоянием, получающих лечение в отделении неотложной помощи или госпитализированных, **назначение антибактериальной терапии должно быть основано на клинической картине заболевания и уровне ПКТ >0,25 нг/мл.**

- Если уровень ПКТ остается низким, можно не назначать антибиотики и провести повторную оценку клинического состояния пациента без угрозы безопасности.
- Если пациент клинически стабилен, следует рассмотреть альтернативный диагноз.
- У пациентов в нестабильном состоянии можно рассмотреть применение антибиотиков.
- Если в течение короткого контрольного периода (6–12 часов) состояние пациента не улучшается, рекомендуется повторная оценка клинических симптомов и повторное измерение ПКТ (рис. 10, стр. 21).

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

Пациентам с бронхитом и обострением ХОБЛ и с низким уровнем ПКТ при отсутствии другого доминирующего заболевания не требуется назначение антибактериальной терапии. Пациентам с тяжелой ХОБЛ все же может потребоваться начальная терапия при остром течении.

■ ЛЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ОИТ

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

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

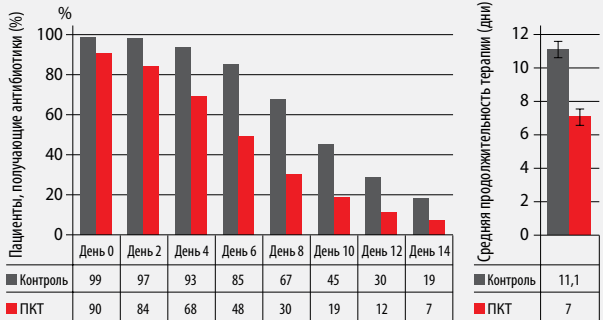
Разработка таких протоколов привела к **существенному 40% снижению длительности применения антибиотиков** без отрицательного влияния на исход болезни и без повышения риска рецидива инфекций (рис. 9).

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

Рисунок 9. Пациенты с ВБП, принимающие антибиотики с руководством ПКТ (красное) и без (серое).

По материалам Schuetz P. et al. Clin Infect Dis 2012 [3].

Снижение применения АБ на 37%



При контроле уровня ПКТ средняя продолжительность лечения пациентов составляла 7 дней в сравнении с 11,1 дня в контрольной группе, что показывает сокращение времени воздействия антибиотиков более чем на 40% (рис. 9).

У пациентов с подозрением на пневмонию на основании наличия инфильтратов стабильный уровень ПКТ (в течение 24–48 часов) <0,1 нг/мл или от 0,1 нг/мл до <0,25 нг/мл указывает на отсутствие типичной бактериальной инфекции. В этом случае врачам следует решить вопрос о проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, например, эмболией легочной артерии, острой сердечной недостаточностью (ОСН), облитерирующим бронхолитом с организуемой пневмонией (ОБОП), пневмоцистной пневмонией, вызванной *Pneumocystis jiroveci* (ПП), и вирусной пневмонией. Следует также рассмотреть диагноз «грипп», в особенности в сезон гриппа [8].

■ ОСНОВАННЫЕ НА ПКТ АЛГОРИТМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

В рамках исследования ProREAL изучались «реальные» эффекты приема антибиотиков под контролем теста на прокальцитонин в ходе крупного международного многоцентрового наблюдательного исследования, в котором участвовали 1 820 пациентов, страдающих инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП), поступивших в отделение неотложной помощи и обратившихся к врачу в поликлинике, из числа которых у 1 520 пациентов была диагностирована ИНДП [69].

Исследование показало, что, в соответствии с протоколом ПКТ, в реальных условиях возможно значительное снижение дозировки антибиотиков без увеличения риска развития осложнений; при этом также было выявлено сокращение длительности приема антибиотиков на 1,51 дня в группе пациентов, проходивших тест на прокальцитонин, по сравнению с группой пациентов, получавших стандартную терапию без увеличения риска развития осложнений (рис. 10).

Исследование ProREAL демонстрирует, что в соответствии с алгоритмом ПКТ использование антибиотиков значительно сокращается, не увеличивая риск осложнений в условиях «реальной жизни». Правильное соблюдение алгоритма ПКТ возможно в условиях «реальной жизни», но зависит от регламента назначения антибиотиков, и, возможно, его необходимо изменить для достижения оптимальной пользы.

Рисунок 10. ПКТ-алгоритм лечения пациентов с подозреваемой или подтвержденной ИНДП.

По материалам Albrich W.C. et al. Arch Intern Med. 2012; 172(9): 715–722 [69].

Результат анализа на ПКТ (нг/мл)	<0,1	0,1–0,25	0,26–0,5	>0,5
Рекомендации по применению антибиотиков	КАТЕГОРИЧЕСКИ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ	РЕКОМЕНДУЕТСЯ	НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДУЕТСЯ

АЛГОРИТМ РАБОТЫ, ЕСЛИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ НЕ ДОПУСКАЕТСЯ:

- Повторное определение уровня прокальцитонина в течение 6–24 часов (также у амбулаторных пациентов, если симптомы сохраняются/состояние ухудшается).
- Дифференциальная диагностика? Например, легочная эмболия, застойная сердечная недостаточность, опухоль, ОБОП (облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией), вирусная и грибковая инфекция.

Антибиотикотерапия может рассматриваться как возможный вариант лечения:

- При поступлении в реанимационное отделение или ОИУБ** (отделение интенсивного ухода за больными): а) респираторная нестабильность (частота дыхания ≥ 30 /мин или насыщение крови кислородом <90% при 6 л O_2 /мин); б) гемодинамическая нестабильность (систолическое артериальное давление в течение как минимум 1 ч < 90 мм рт. ст., несмотря на адекватное восполнение объема кислорода или потребность в вазопрессорных веществах).
 - При сопутствующих патологиях, опасных для жизни:** а) угроза смерти; б) тяжелая иммуносупрессия (нейтрофилы <500/ккл, в случае ВИЧ-инфекции: количество лейкоцитов $CD4 < 350$ /ккл); в) хроническая инфекция или другие нереспираторные инфекции, обуславливающие необходимость антибиотикотерапии (например, эндокардит, туберкулез).
 - При осложнениях и трудноизлечимых инфекциях:** легионелла (антибиотики ≥ 10 дней), абсцесс, эмпиема.
 - (а) при уровне прокальцитонина <0,1 нг/л:** индекс тяжести внебольничной пневмонии (CAP PSI V (> 130) или прогностический индекс CURB-65 > 3 балла, ХОБЛ, согласно классификации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), стадия IV;
б) при уровне прокальцитонина 0,1–0,25 нг/л: индекс тяжести внебольничной пневмонии (CAP PSI IV и V (> 90), прогностический индекс CURB-65 > 2, ХОБЛ, согласно классификации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), стадии III и IV, насыщенность артериальной крови кислородом <90%, несмотря на 30-минутную интенсивную кислородную терапию.
- Ложно низкий уровень прокальцитонина: например, паранеumonический выпот, ограниченная инфекция (эмпиема), ранняя стадия инфекции, грибковая инфекция, тяжелая иммуносупрессия.

АЛГОРИТМ РАБОТЫ, ЕСЛИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ДОПУСКАЕТСЯ:

Алгоритм работы, если антибиотикотерапия допускается:

- Определение уровня прокальцитонина в контрольные дни 2–3, 4–5, 6–8 и каждые 2 дня после 8-го дня для контроля антибиотикотерапии.**
- Для завершения текущей антибиотикотерапии необходимо использовать те же самые граничные значения, что указаны выше.**
- Для амбулаторных пациентов длительность антибиотикотерапии зависит от последнего результата теста на прокальцитонин:** ($\geq 0,25$ нг/мл 3 день, $\geq 0,5$ нг/мл 5 день, ≥ 1 нг/мл 7 день).
- При изначально очень высоком уровне прокальцитонина (например, > 5 нг/мл) необходимо отслеживать относительное снижение уровня прокальцитонина, если у пациентов наблюдается клиническое улучшение.**
- Снижение на $\geq 80\%$ по сравнению с пиковым значением: рекомендуется прекратить прием антибиотиков.
- Снижение на $\geq 90\%$ по сравнению с пиковым значением: настоятельно рекомендуется прекратить прием антибиотиков.
- Уровень прокальцитонина продолжает расти:** подозрение на осложненное течение заболевания (устойчивый к антибиотикам микроорганизм, ПОН (полиорганная недостаточность), абсцесс...)
- Ложно высокий уровень прокальцитонина:** например, тяжелый ССВО (синдром системного воспалительного ответа) и шок, ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), травма, послеоперационный период, опухоль (например, медуллярная карцинома щитовидной железы, МРП), грибковые заболевания, малярия.

ОРДС, острый респираторный дистресс-синдром; ОБОП, облитерирующий бронхолит с организацией пневмонии; CAP, внебольничная пневмония; ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD, Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; CURB-65, спутанное сознание, азот мочевины сыворотки, частота дыхания, кровяное давление и возраст 65 лет и старше; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ОИТ, отделение интенсивной терапии; ОИУБ, отделение интенсивного ухода за больными; ПОН, полиорганная недостаточность; PSI, индекс тяжести пневмонии; МРП, мелкоклеточный рак легких; ССВО, синдром системного воспалительного ответа и сепсис; ТБ, туберкулез.

3 Применение прокальцитонина в отделении реанимации

■ ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА В ОИТ

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

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

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

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

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

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

- У пациента с **симптомами системного воспалительного ответа и исходным уровнем ПКТ $< 0,5$ нг/мл** маловероятна инфекционная этиология ССВО, поэтому **можно отменить антибактериальную терапию раньше** [40]. В этом случае следует рассматривать другие диагнозы, включая вирусную этиологию.
- У пациентов в критическом состоянии **серьезное подозрение на тяжелую бактериальную инфекцию с уровнем ПКТ более 2 нг/мл** является диагностическим критерием сепсиса, характеризующимся высокой специфичностью и чувствительностью. **Следует немедленно начать антибактериальную терапию** [40].

Правильной стратегией лечения таких пациентов является тщательное клиническое обследование и периодический контроль (каждые 1–2 дня) уровня ПКТ после начала антибактериальной терапии (рис. 11) [8].

- **Снижение уровня ПКТ до $< 0,5$ нг/мл (или как минимум на 80–90% от максимального)** является приемлемым и безопасным порогом для отмены антибактериальной терапии, при условии что у пациентов также отмечается благоприятный ответ на лечение [8, 40].
- Если уровень ПКТ не снижается примерно на 50% каждые 1–2 дня, лечение следует считать неэффективным, и рекомендуется повторная оценка состояния пациента [8].

Рисунок 11. Предложенный алгоритм интерпретации значений ПКТ для назначения антибактериальной терапии при инфекциях с острым течением (т. е. высокий риск; сепсис) в условиях отделения интенсивной терапии.

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

Оценка при поступлении				
Результат анализа на ПКТ (нг/мл)	<0,25	0,25–<0,5	0,5–1	≥ 1
Рекомендации по применению антибиотиков	КАТЕГОРИЧЕСКИ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ	РЕКОМЕНДУЕТСЯ	НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДУЕТСЯ
Алгоритм неприменим	Эмпирическая терапия рекомендуется всем пациентам с клиническими признаками инфекции			
Контроль / другие комментарии	Следует рассмотреть возможность альтернативного диагноза, провести повторную оценку состояния пациента и определять уровень ПКТ раз в 2 дня		Следует повторять оценку состояния пациента и определять уровень ПКТ раз в 2 дня для принятия решения о прекращении антибактериальной терапии	
Контрольная оценка каждые 1–2 дня				
Результат анализа на ПКТ (нг/мл)	<0,25 или снижение на $>90\%$	0,25 – <0,5 или снижение на $\geq 80\%$	0,5 и снижение на $<80\%$	≥ 1 и повышение ПКТ
Рекомендации по применению антибиотиков	НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОТМЕНА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОТМЕНА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОТМЕНА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	НАСТОЯТЕЛЬНО НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОТМЕНА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
Алгоритм неприменим	Следует рассмотреть вопрос о продолжении антибактериальной терапии у пациентов в нестабильном состоянии			
Контроль / другие комментарии	Повторное клиническое обследование по необходимости		Следует считать лечение неэффективным, если уровень ПКТ не снижается в достаточной степени	

Применение контроля уровня ПКТ для принятия решения о прекращении антибактериальной терапии при снижении уровня до $< 0,5$ нг/мл у пациентов с инфекционными заболеваниями легких и/или сепсисом привело к снижению общего применения антибиотиков и снижению продолжительности антибактериальной терапии [40].

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

Исходно низкий уровень ПКТ указывает на большую вероятность наличия других, неинфекционных заболеваний. Мониторинг уровня ПКТ позволяет врачам безопасно уменьшить продолжительность лечения. Тем не менее у пациентов с сепсисом в отделении интенсивной терапии следует всегда рассматривать вопрос о проведении эмпирической антибактериальной терапии.

■ ЛЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В ОИТ

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

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

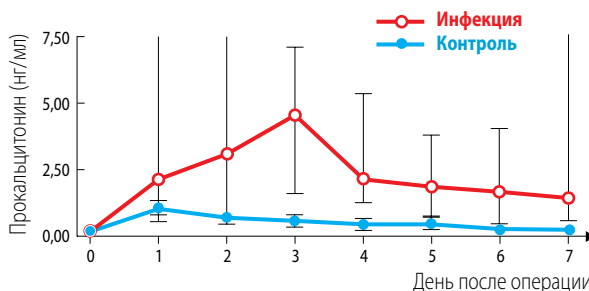
Кроме того, в данном исследовании было выявлено, что ПКТ позволяет определить состояние более точно, чем оценка уровня СРБ, который все еще остается стандартным биомаркером, используемым во многих ОИТ.

■ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В ОИТ

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

- У пациентов после операции уровень ПКТ немедленно повышается в ответ на операционный стресс, но при отсутствии осложнений должно наблюдаться быстрое его снижение (на 50% каждые 2 дня).
- Если уровень ПКТ продолжает нарастать через 24 часа или уменьшается медленно, то, вероятно, послеоперационный период осложнился инфекцией (рис. 12) [42].

Рисунок 12. Сравнение динамики изменения уровня ПКТ у пациентов с осложнениями (инфекция) и без осложнений в послеоперационном периоде. По материалам Jebali M.A. et al. Anesthesiology 2007; 107: 232–238 [42].



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

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

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

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



ПРИМЕР. Значение контроля уровня ПКТ у пациентов в послеоперационном периоде

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

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

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



ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

1 Существует ли международный стандарт для измерения прокальцитонина?

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

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

■ **Неспецифическое повышение** уровня ПКТ при отсутствии бактериальной инфекции может наблюдаться в **тяжелых стрессовых ситуациях**, например, после тяжелой травмы, кардиогенного шока или операции. В этих случаях обычно наблюдается небольшое повышение уровня ПКТ с быстрым снижением при последующих измерениях.

■ Наоборот, **ложно низкие результаты анализа на ПКТ** обычно наблюдаются на ранних этапах инфекционного процесса или при локализованных инфекциях (например, эмпиема), при этом часто наблюдается повышение его уровня при последующих измерениях. В таких случаях небольшое повышение уровня ПКТ уже может указывать на наличие сопутствующей инфекции. Таким образом, **необходимы высокочувствительные методы измерения ПКТ**, так как они могут выявлять даже небольшие изменения при очень низких концентрациях, что повышает чувствительность анализа и тем самым – безопасность пациента.

ОГРАНИЧЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ПОВЫШЕННЫЙ уровень ПКТ не всегда связан с системной бактериальной инфекцией

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

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

НИЗКИЙ уровень ПКТ автоматически не исключает наличия бактериальной инфекции

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



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

3 Какова ценность определения прокальцитонина у пациентов с ослабленным иммунитетом?

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

В связи с этим важно то, что **выработка ПКТ не подавляется кортикостероидами** и не зависит от лейкоцитов. В результате исследования с участием 102 реанимационных пациентов с системными инфекциями было обнаружено, что у пациентов, получавших системные кортикостероиды (преднизон, 20–1500 мг/сутки, парентерально), отмечалось значимое снижение уровня СРБ и ИЛ-6, но уровни ПКТ были сходны с уровнями у пациентов, не получавших такого лечения [49].

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

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

4 Является ли определение уровня ПКТ экономически эффективным?

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

Результаты нескольких исследований показали, что **измерение ПКТ экономически оправдано в отделении интенсивной терапии (ОИТ)**, если оно используется как ориентир для назначения антибиотиков, из-за высокой стоимости антибиотиков для критически больных пациентов [51, 52, 70].

Обширный ретроспективный анализ базы данных о клиниках и расходах на тестирование ПКТ в США выявил, что уход с ПКТ помогает снизить затраты и сократить продолжительность пребывания, и продемонстрировал значимость и влияние использования ПКТ в реальной клинической практике. Наблюдалась средняя экономия в размере **2 759 долларов на пациента, получавшего ПКТ** [70].

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

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

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

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



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

5 Применение в других сферах

■ ПКТ И ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ

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

■ ПКТ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

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

■ ПКТ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

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

РУКОВОДСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ

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

■ **Третье издание Руководств в рамках кампании «Пережить сепсис» (SSC)**, опубликованное в 2012 г. и обновленное в 2016 г., указывает на то, что низкий уровень ПКТ позволяет исключить инфекцию у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). В Руководстве 2012 г. указано, что «низкий уровень прокальцитонина является указанием для врача о необходимости отмены эмпирически назначенных антибиотиков при отсутствии признаков инфекции (степень 2С)...» [59]. В обновленном руководстве 2016 года теперь говорится о том, что «измерение уровней прокальцитонина может быть использовано для поддержки сокращения продолжительности антимикробной терапии у пациентов с сепсисом» [72].

В 2015 г. Комплексы мероприятий SSC были пересмотрены в связи с получением новых доказательств относительно применения центральных венозных катетеров в 6-часовом комплексе [60].

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

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

■ В 2008 г. **Американская коллегия реаниматологов и Американское общество по лечению инфекционных болезней** дополнили свои рекомендации по обследованию взрослых пациентов в критическом состоянии с впервые выявленной лихорадкой и включили ПКТ как более чувствительный тест для раннего выявления бактериальных инфекций и сепсиса у пациентов в течение первого дня в ОИТ [64].

■ Также **Рекомендации по лечению сепсиса и действиям в отделении неотложной помощи в Швеции, США, Китае, Испании и Ирландии** включают указания по контролю ПКТ [64–67].

НОВЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

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

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

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

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

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

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

■ **Новая шкала оценки клинических симптомов у постели больного – быстрая шкала SOFA (qSOFA)** была разработана для быстрого выявления пациентов с риском развития сепсиса вне ЛПУ, в отделении неотложной помощи или в общих отделениях (рис. 13).

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

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

ОСНОВАННЫЕ НА ПКТ АЛГОРИТМЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

На следующих страницах вы найдете руководство для **НАЧАЛА**, **ПРОДОЛЖЕНИЯ** или **ПРЕКРАЩЕНИЯ** антибиотикотерапии (АБТ).

Алгоритмы можно вырезать из буклета и сохранить в качестве полезного справочного материала (вырезать вдоль пунктирной линии).

В качестве альтернативы вы можете использовать специальную линейку слайдов, запросив их у представителя bioMérieux.



ВАЖНО. Результат теста на ПКТ не заменяет клинической оценки и решения. Ограничения теста см. на стр. 27.

Алгоритм принятия решения о НАЧАЛЕ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ для пациентов с подозреваемым или подтвержденным ИНДП*

По материалам Albrich W.C. et al. Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in «Real Life»: An International, Multicenter Post-study Survey (ProREAL). Arch Intern Med. 2012; 172(9): 715–722.



Данные об уровне ПКТ не заменяют клиническую оценку и анализ

* ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей

** **ИНДП ВЫСОКОГО РИСКА*** – Отделение интенсивной терапии. Тяжелые легочные инфекции (с высоким риском смерти).

У ПАЦИЕНТА НАБЛЮДАЮТСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ИНДП

ПРОВЕДИТЕ КЛИНИЧЕСКУЮ ОЦЕНКУ

Проведите тест на ПКТ

➔ **Уровень ПКТ при поступлении** (нг/мл)

➔ **Решение о НАЧАЛЕ АБТ**

<0,1

АБТ КАТЕГОРИЧЕСКИ НЕ РЕКОМЕНДОВАНА

0,1–0,25

АБТ НЕ РЕКОМЕНДОВАНА

0,26–0,5

АБТ РЕКОМЕНДОВАНА

>0,5

АБТ НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДОВАНА

➔ **Условия изменения решения**

➔ **Комментарии при последующем наблюдении**

➔ **Повторите тест на ПКТ**

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

ПРИ ОТСУТСТВИИ КЛИНИЧЕСКОГО УЛУЩЕНИЯ РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

ПОВТОРИТЕ ТЕСТ НА ПКТ ЧЕРЕЗ 6–24 ЧАСА

РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

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

СМОТРИТЕ НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРОДОЛЖЕНИЮ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЮ АБТ

АЛГОРИТМ РАБОТЫ, ЕСЛИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ НЕ ДОПУСКАЕТСЯ

■ Повторное определение уровня прокальцитонина в течение 6–24 часов (тажеу амбулаторных пациентов, если симптомы сохраняются/состояние ухудшается).
■ Дифференциальная диагностика (например, легочная эмболия, заспайная сердечная недостаточность, опухоль, ОБОП (облегчающий бронхит) с организуемой пневмонией).

Антибиотикотерапия может рассматриваться как возможный вариант лечения:

- При поступлении в реанимационное отделение или ОИУБ** (по оценке тяжести или ОИУБ) (показание к госпитализации в реанимационное отделение):
а) при поступлении в реанимационное отделение с уровнем ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл (или $\geq 0,25$ нг/мл, если пациент находится в вазопрессорной поддержке);
б) при поступлении в реанимационное отделение с уровнем ПКТ $\geq 0,1$ нг/мл (или $\geq 0,25$ нг/мл, если пациент находится в вазопрессорной поддержке) и клинически нестабильным состоянием (например, энцефалит, туберкулез).
- При сопутствующих патологиях, опасных для жизни**: а) при поступлении в отделение интенсивной терапии с уровнем ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл (или $\geq 0,25$ нг/мл, если пациент находится в вазопрессорной поддержке); б) при поступлении в отделение интенсивной терапии с уровнем ПКТ $\geq 0,1$ нг/мл (или $\geq 0,25$ нг/мл, если пациент находится в вазопрессорной поддержке) и клинически нестабильным состоянием (например, энцефалит, туберкулез).
- При осложненных и труднолечимых инфекциях**: Пневмоцистизис (ПКП), абсцесс легкого.
- При уровне прокальцитонина $< 0,1$ нг/мл** (или $< 0,25$ нг/мл) (или прогностический индекс СUIV8-65 > 3 балла, ЖОБЛ, согласно классификации Беккера) и отсутствии структурной патологии легких (СОЛД), стадии IV:
а) при уровне прокальцитонина $0,1–0,25$ нг/мл индекс тяжести внебольничной пневмонии (САР РС3) IV (> 30), прогностический индекс СUIV8-65 > 2 , ЖОБЛ, согласно классификации Беккера) и отсутствии структурной патологии легких (СОЛД), стадии III и IV;
б) при уровне прокальцитонина по уровню $< 0,1$ нг/мл индекс тяжести внебольничной пневмонии (САР РС3) IV (> 30), прогностический индекс СUIV8-65 > 2 , ЖОБЛ, согласно классификации Беккера) и отсутствии структурной патологии легких (СОЛД), стадии III и IV.

Насущность аспирационной крови кистозной, $< 50\%$ отсутствия на 30-минутную интубационную катетеризацию терапии.
Почти низкий уровень прокальцитонина: например, парапневмонический выпот, ограниченная инфекция (вампек), ранняя стадия инфекции, грибковая инфекция, тяжелая иммуносупрессия.

ОРП: острый респираторный дистресс-синдром; ОБОП: облегчающий бронхит с организуемой пневмонией; САР: внебольничная пневмония; ЖОБЛ: хроническая обструктивная болезнь легких; СОЛД: Плотная инфильтрация по рентгеновской абстракционной болезни легких; СUIV8-65: спайное состояние, застойная жидкость, частота дыхания, кровяное давление и возраст ≥ 65 лет и старше; ВИЧ: вирус иммунодефицита человека; ОИТ: отделение интенсивной терапии; ОИУБ: отделение интенсивного ухода за больными; ПОП: полупортальная недостаточность; РС1: индекс тяжести пневмонии; МРТ: мультисегментарный рак легких; ССВО: синдром системного воспалительного ответа и сепсис; Тв: туберкулез.

Основанный на ПКТ алгоритм принятия решения о ПРОДОЛЖЕНИИ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИИ АБТ для пациентов с ИНДП*

По материалам Albrich WC, et al. Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in «Real Life»: An International, Multicenter Post-study Survey (ProREAL). Arch Intern Med. 2012; 172(9): 715–722.



Данные об уровне ПКТ не заменяют клиническую оценку и анализ

* ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей

** **ИНДП ВЫСОКОГО РИСКА**** – Отделение интенсивной терапии. Тяжелые легочные инфекции (с высоким риском смерти).

ПАЦИЕНТ С ИНДП, ПОЛУЧАЮЩИЙ АБТ

Повторяйте тест каждые 2–3 дня

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

➔ Решение о ПРОДОЛЖЕНИИ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИИ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ

<0,1

НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДОВАНО ПРЕКРАЩЕНИЕ АБТ при клиническом улучшении

0,1–0,25

РЕКОМЕНДОВАНО ПРЕКРАЩЕНИЕ АБТ при клиническом улучшении

0,26–0,5

РЕКОМЕНДОВАНО ПРОДОЛЖЕНИЕ АБТ

>0,5

НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДОВАНО ПРОДОЛЖЕНИЕ АБТ

➔ Условия изменения решения

➔ Комментарии при последующем наблюдении

➔ Повторите тест на ПКТ

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

ПРИ ОТСУТСТВИИ КЛИНИЧЕСКОГО УЛУЧШЕНИЯ РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

ПОВТОРИТЕ ТЕСТ НА ПКТ ПОСЛЕ 1–2 ДНЕЙ

ПОВТОРЯЙТЕ ТЕСТ НА ПКТ КАЖДЫЕ 2–3 ДНЯ

АЛГОРИТМ РАБОТЫ, ЕСЛИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ДОПУСКАЕТСЯ

Последующее наблюдение, если антибиотикотерапия была назначена:

- **Определение уровня прокальцитонина в контрольные дни 2–3, 4–5, 6–8 и каждые 2 дня после 8-го дня для контроля антибиотикотерапии.**
- **Для завершения текущей антибиотикотерапии необходимо использовать те же самые граничные значения, что указаны выше.**
- **Для амбулаторных пациентов длительность антибиотикотерапии зависит от последнего результата теста на прокальцитонин:**
 - $\leq 0,25$ нг/мл 3-й день, $\geq 0,5$ нг/мл 5-й день, ≥ 1 нг/мл 7-й день.
- **При изначально очень высоком уровне прокальцитонина (например, >5 нг/мл) необходимо отслеживать относительное снижение уровня прокальцитонина, если у пациентов наблюдается клиническое улучшение:**
 - снижение на $\geq 80\%$ по сравнению с пиковым значением рекомендуется прекратить прием антибиотиков;
- **Уровень прокальцитонина продолжает расти**: подозрение на осложненное течение заболевания (устойчивый к антибиотикам микроорганизм, ПОН (полиорганная недостаточность), абсцесс...)
- **Ложно высокий уровень прокальцитонина**: например, тяжелый ССВО (синдром системного воспалительного ответа) и шок, ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром), травма, послеоперационный период, опухоль (например, метастатическая карцинома щитовидной железы, МРП), грибковые заболевания, малярия.

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ПОН – полиорганная недостаточность; МРП – мелкоклеточный рак легкого; ССВО – Синдром системного воспалительного ответа

Основанный на ПКТ алгоритм принятия решения о **НАЧАЛЕ АБТ** у пациентов с подозрением на **СЕПСИС** в **ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ** 1–3

По материалам Bouadma L. et al. Lancet 2010¹ and Schuetz P. et al. Arch Intern Med. 2011²; with recommendations to consider antibiotic treatment to maximize patient safety.^{2,3}
References: 1. Bouadma L. et al. Lancet 2010; 375: 463–474. ■ 2. Schuetz P. et al. Arch Intern Med. 2011; 171: 1322–1331. ■ 3. Rhodes A. et al. Critical Care Medicine 2017; 45(3): 486–552.



! Данные об уровне ПКТ не заменяют клиническую оценку и анализ

ПАЦИЕНТ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ СЕПСИСА

ПРОВЕДИТЕ КЛИНИЧЕСКУЮ ОЦЕНКУ

! ПРИ СЕРЬЕЗНОМ ПОДОЗРЕНИИ НА СЕПСИС НЕМЕДЛЕННО НАЧНИТЕ ЭМПИРИЧЕСКУЮ АБТ

Проведите тест на ПКТ

→ Результат теста на ПКТ при поступлении (кг/мл)

→ Решение о **НАЧАЛЕ АБТ**

→ Комментарии при последующем наблюдении

→ Повторите тест на ПКТ

<0,25

АБТ
КАТЕГОРИЧЕСКИ
НЕ РЕКОМЕНДОВАНА

0,25–<0,5

АБТ
НЕ РЕКОМЕНДОВАНА

0,5–<1,0

АБТ
РЕКОМЕНДОВАНА

≥1,0

АБТ
НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДОВАНА

РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ. РАССМОТРЕНИЕ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ПОВТОРИТЕ ТЕСТ НА ПКТ ЧЕРЕЗ 6–24 ЧАСА

РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

ПОВТОРЯЙТЕ ТЕСТ НА ПКТ КАЖДЫЕ 1–2 ДНЯ

ИНСТРУКЦИИ ПО ПРОДОЛЖЕНИЮ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЮ АБТ СМОТРИТЕ НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ

Основанный на ПКТ алгоритм принятия решения о **ПРОДОЛЖЕНИИ** или **ПРЕКРАЩЕНИИ АБТ** у пациентов с **СЕПСИСОМ** в **ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**¹⁻³



По материалам Bouadma L. et al. Lancet 2010¹ and Schuetz P. et al. Arch Intern Med. 2011² with recommendations to consider antibiotic treatment to maximize patient safety.^{2,3}
References: 1. Bouadma L. et al. Lancet 2010; 375: 463–474. ■ 2. Schuetz P. et al. Arch Intern Med. 2011; 171: 1322–1331. ■ 3. Rhodes A. et al. Critical Care Medicine 2017; 45(3): 486–552.

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

ПАЦИЕНТ С СЕПСИСОМ , ПОЛУЧАЮЩИЙ АБТ

Повторите тест на ПКТ



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

**<0,25 или
уровень ПКТ →
> 90%***

**0,25–<0,5 или
уровень ПКТ →
≥80%***

**≥0,5 и уровень
ПКТ →
< 80%**

**≥1,0 и уровень
ПКТ →**



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

**НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДОВАНО
ПРЕКРАЩЕНИЕ АБТ**
при клиническом улучшении

**РЕКОМЕНДОВАНО
ПРЕКРАЩЕНИЕ
ТЕРАПИИ
АНТИБИОТИКАМИ**
при клиническом улучшении

**РЕКОМЕНДОВАНО
ПРОДОЛЖЕНИЕ
АБТ**

**НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДОВАНО
ПРОДОЛЖЕНИЕ
АБТ**



Условия изменения решения

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



Комментарии
при последующем наблюдении

**РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА
КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ**

**РЕКОМЕНДОВАНА ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА
КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ**



Повторите тест на ПКТ

ПОВТОРЯТЬ ТЕСТ НА ПКТ КАЖДЫЕ 1–2 ДНЯ

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

ССЫЛКИ

1. Meisner M. Procalcitonin: Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. J Lab Med 1999;23:263–72.
2. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Critical Care Medicine 2006, 34(7):1996–2003.
3. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data Meta-Analysis. Clin Infect Dis 2012;55(5):651–62.
4. Schuetz P, Albrich W, Muller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Medicine 2011, 9:107.
5. Muller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001, 86(1):396–404.
6. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. Critical Care (London, England) 1999, 3(1):45–50.
7. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? Swiss Medical Weekly 2005, 135(31–32):451–460.
8. Schuetz P, Chiappa V, Briel et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. Archives of Internal Medicine 2011, 171(15):1322–1331.
9. Muller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infectious Diseases 2007, 7:10.
10. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA 2009, 302(10):1059–1066.
11. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004, 363(9409):600–607.
12. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. Infection 2007, 35(5):352–355.
13. Muller F, Christ-Crain M, Breggenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. Chest 2010, 138(1):121–129.
14. Kruger S, Ewig S, Papassotiropoulos J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. Respir Res 2009, 10:65.
15. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Critical Care Medicine 2001, 29(7):1303–1310.
16. World Sepsis Declaration. 2012 www.world-sepsis-day.org
17. Harbarth S, Holecikova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2001, 164(3):396–402.
18. Meisner M, Rotgeri A, Brunkhorst F.M. A semi-quantitative point-of-care test for the measurement of procalcitonin. J Lab Med 2000; 24:076–085.
19. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. Chest 2012, 141(4):1063–1073.
20. Charles PE, Tinell C, Barbar S, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. Critical Care (London, England) 2009, 13(2):R38.

21. Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Critical Care* (London, England) 2010, 14(6):R205.
22. Luyt CE, Guerin V, Combes A, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2005, 171(11):48–53.
23. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Critical Care* 2013;17:R115.
24. Moses Clinical Trial Data. On file at bioMerieux, Inc.
25. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017; 45(5):781–789.
26. Baer G, Baumann P, Buettcher M, et al. Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory Tract Infection in Children and Adolescents (ProPAED): A Randomized Controlled Trial. *Plos one*. 2013;Volume 8 (Issue 8).
27. Achra A, Naraia P, Lodha R, et al. Procalcitonin in pediatric intensive care unit of a tertiary care hospital. *Clin Epidemiol Glob Health* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2016.01.001>.
28. Stocker M, Fontana M, el Helou S, et al. Use of Procalcitonin-Guided Decision-Making to Shorten Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal Early-Onset Sepsis: Prospective Randomized Intervention Trial. *Neonatology* 2010, 97(2):165–174.
29. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch Dis Child* 2010;95:963–7.
30. Leroy S, Gervais A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Adv Urol*. 2011;397616 21274426.
31. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Andreaola B, et al. Validation of a laboratory risk index score for the identification of severe bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2010;95:968–973.
32. Galetto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barbe KM, et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1175–9.
33. Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C-reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011;412(11–12):1053–9.
34. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37:747–62.
35. Milcent K, Faesch S, Gras-Le Guen C, et al. Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants. *JAMA Pediatr*. 2016;170(11):62–69.
36. Lautridou A, Ancel PY, Launay E, et al. Umbilical cord blood procalcitonin as a risk factor for mortality in very premature infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2407–12.
37. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1229–1238.
38. Long W, Deng X, Zhang Y, et al. PCT guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community acquired pneumonia. *Respirology*. 2011;16:819–824.
39. De Jong A, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*. Published online 29 February 2016. [doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0).
40. Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit. *Journal of Intensive Care*. 2015;3:36.
41. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect*. 2016;72(2):143–51.
42. Jebali MA, Hausfater P, Abbas Z, et al. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2007, 107(2):232–238.
43. Hunziker S, Hugel T, Schuchardt K, et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2010, 92(1):138–148.
44. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger A, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Critical Care* 2009, 13(3):R83.
45. Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, et al. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis. *Surgery* 2009, 145(1):20–26.
46. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26:664–72.
47. Meisner M. Procalcitonin (PCT) – A new, innovative infection parameter. *Biochemical and Clinical aspects*. Thieme: Stuttgart, NY, 2000; ISBN 3-13-105503-0.
48. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, et al. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* 2008, 36(5):396–407.
49. Muller B, Peri G, Doni A, et al. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol* 2002, 72(4):643–649.
50. de Kruijff MD, Lemaire LC, Gibbelen IA, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Medicine* 2008, 34(3):518–522.
51. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Critical Care Medicine* 2011, 39(7):1792–1799.
52. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008, 177(5):498–505.
53. Schuetz P, Balk R, Briel M, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:583–92.
54. Fingar K, Washington R. Trends in Hospital Readmissions for Four High-Volume Conditions, 2009–2013. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Brief #196*. November 2015. Agency for Healthcare Research and Quality.
55. Charles 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.
56. Cortegiani A, Rusotto V, Montalto F, et al. Procalcitonin as a marker of Candida species detection by blood culture and polymerase chain reaction in septic patients. *BMC Anesthesiology*. 2014;14:9.
57. Mori KI, Noguchi M, Sumino Y, et al. Use of Procalcitonin in Patients on Chronic Hemodialysis: Procalcitonin Is Not Related with Increased Serum Calcitonin. *International Scholarly Research Network (ISRN) Urology Volume 2012; Article ID 431859*.
58. Long W, Li LJ, Huang GZ, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care*. 2014;18(5):471.
59. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
60. Surviving Sepsis Guidelines: Updated Bundles in Response to New Evidence. Revised April 2015 by the SSC Executive Committee. www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/ssc_bundle.pdf Consulted 08/04/2016.
61. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011, 17 (Suppl. 6): E1–E59.
62. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 2010, 8:Doc14.
63. Salomão R, Diament D, Rigatto O, et al. Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock: management of the infectious agent, source control and antimicrobial treatment. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(2):145–157.
64. O’Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Critical care medicine* 2008, 36(4):1330–1349.
65. Leon Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, et al. Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments. *Med Intensiva* 2007, 31(7):375–387.
66. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, et al. SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2011, 47(10):510–520.
67. Irish National Guidelines: Sepsis Management – National Clinical Guideline Nº 6 – National Clinical Effectiveness Committee – November 2014.
68. Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810.
69. Albrich WC, Dumusend F, Bucher B, et al. Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in “Real Life”: An International, Multicenter Post-study Survey (ProREAL). *Arch Intern Med*. 2012;172(9):715–722.
70. Balk RA, Kadri SS, Cao Z, et al. Effect of Procalcitonin Testing on Healthcare Utilization and Costs in Critically Ill Patients in the United States. *Chest* 2017;151(1):23–33.
71. Stocker M, van Herk W, el Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). *The Lancet* 2017; [doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31444-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31444-7).
72. Rhodes A, Evans L, Alhazzani, W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* 2017; 45(3):486–552.
73. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2018;18(1):95–107.