

Прокальцитонин в диагностике критических состояний

Вельков В.В.

ЗАО «ДИАКОН», г. Пущино, Московская область

Несмотря на впечатляющие достижения современной медицины – сепсис и тяжелые инфекции все еще остаются тяжелыми проблемами. И самое угрожающее в этом то, что с развитием медицины эти проблемы только обостряются. Каждый год в мире регистрируется 18 миллионов случаев сепсиса, 30% из них заканчиваются летальным исходом [1]. Казалось бы, можно было бы надеяться, что с развитием и распространением санитарно-гигиенических мер динамика случаев сепсиса пойдет вниз. Особенно, в промышленных странах. Увы, статистика случаев сепсиса неуклонно растет. Во-первых, из-за старения населения (именно в развитых странах) и, во-вторых: а) из-за распространения количества иммуносупрессивных состояний, б) химиотерапии раковых заболеваний и, в) из-за широкого применения инвазивных технологий. Только в США с 1979 по 2000 гг. при примерно 750 млн. случаях госпитализации зарегистрировано 10 319 418 случаев сепсиса. Ежегодный прирост случаев сепсиса – 8,7%, от 164 000 случаев в 1979 г. (82,7 на 100 000 человек) до 660 000 в 2000 г. (240,4 на 100 000). Количество случаев сепсиса, вызванных грибковыми инфекциями, выросло на 207%. После 1979 г. доминирующим патогеном стали грам-положительные бактерии [2]. В целом, в США сепсис – одна из самых серьезных причин смертности, 50% летальных исходов, происходящих в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), происходят именно из-за сепсиса [3]. В США затраты на каждого пациента, страдающего от сепсиса, составляют 22 000 долл., каждый год на борьбу сепсисом тратится 16,7 млрд. долл. [4].

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

Наиболее часто, как известно, сепсис вызывается бактериями. Однако у некоторых пациентов инфекционный процесс протекает без клинически выраженных признаков и симптомов. В других случаях, ССВО внешне клинически

сходный с бактериальным сепсисом, может быть вызван причинами, не связанными с инфекцией. То есть, иногда инфекции протекают без очевидных признаков воспаления, а иногда воспаления – без инфекции. Лихорадка, одышка, тахикардия и лейкоцитоз часто встречаются и при не инфекционном ССВО. Аналогичные клинические признаки нередко наблюдаются у пациентов со стерильными формами панкреонекроза, с тяжелой травмой, с ожогами (не отягощенными инфекциями), с реакциями на лекарственную терапию, у пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства и даже при тяжелой сердечной недостаточности.

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

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

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

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

1) Количество лейкоцитов в крови > 12000 или < 4000 в 1 мкл; либо относительное количество их незрелых форм более 10%;

- 2) частота сердечных сокращений > 90 ударов в минуту;
- 3) частота дыхания > 20 в минуту;
- 4) температура тела > 38 или < 36 С).

Возможные причины ССВО: 1) тяжелые травмы; 2) хирургическое вмешательство и его осложнения; 3) ожоги; 4) острый панкреатит; 5) иммунодефицит (в частности, СПИД); 6) недостаточность адреналина (adrenal insufficiency); 7) легочная эмболия (pulmonary embolism); 8) осложненная аневризма аорты (complicated aortic aneurysm); 9) геморрагия; 10) тампонада сердца; 11) анафилаксия; 12) передозировка лекарственных препаратов. (7).

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

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

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

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

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

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

ССВО и «цитокиновый шторм»

Согласно текущим представлениям, ССВО – это всего лишь «надводная часть айсберга» т.н., шторма цитокинов (cytokine storm). Этот, сравнительно новый термин клинической медицины обозначает глобальное нарушение регуляции синтеза цитокинов. **Цитокиновый шторм (гиперцитокинемия)** – это потенциально фатальная иммунная реакция, при которой образуется положительная обратная

связь между цитокинами и иммунными клетками, синтезирующими их повышенные уровни. Чем выше уровни цитокинов – тем выше концентрация иммунных клеток их синтезирующих, тем еще выше уровень цитокинов. А чем еще выше уровень цитокинов, тем... и т.д. При цитокиновом шторме повышаются уровни более 150 соединений, являющихся медиаторами воспаления. Среди них; а) цитокины, б) свободные кислородные радикалы, в) факторы коагуляции и др. Начинаться цитокиновый шторм может как при не инфекционных, так при и инфекционных заболеваниях, к которым относятся: сепсис, птичий грипп, оспа, ССВО, множественный склероз, острый панкреатит, отторжение пересаженных органов и др. [10–15]. Пережить этот шторм практически невозможно. Полагается, что именно цитокиновый шторм был причиной около 25 миллионов смертей во время эпидемии «испанки» в 1918–1920 гг. Специально подчеркнем, что особую актуальность проблема диагностики цитокинового шторма и ССВО, как части его, приобрела в связи с необходимостью разработки мероприятий против биотерроризма [16].

Прокальцитонин (ПКТ)

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

ПКТ – гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот, молекулярная масса 12793 Да. В норме ПКТ подвергается расщеплению на три фрагмента: 1) кальцитонин (32 аминокислотных остатка), 2) катакальцин (21 аминокислотный остаток) и, 3) N – концевой пептид (57 аминокислотных остатков). Исходно повышенный уровень кальцитонина рассматривался как маркер медуллярного рака щитовидной железы. Одновременно, с изучением функций и особенной синтеза кальцитонина, исследовались и функции его предшественников. Оказалось, что уровни ПКТ повышены у больных с мелко-клеточной карциномой легкого. Это

указывало на то, что щитовидная железа – не единственное место, где синтезируется ПКТ и на то, что его функции не исчерпываются только тем, что ПКТ всего лишь предшественник кальцитонина. Полагалось, что ПКТ играет какую-то свою полезную физиологическую роль [19–29]. Забегая вперед отметим, что несмотря на почти четверть века многочисленных и упорных исследований, о том, какие именно *полезные* функции имеет ПКТ (если имеет), не знает никто.

Функции ПКТ

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

Где и когда синтезируется ПКТ

Если подытожить результаты многочисленных исследований, то текущая картина такова:

1. При воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, а так же простейшими, уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6 – 12 часов. При этом:

- а) синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами, однако,
- б) такой индукции предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и ФНО-альфа,
- в) повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения уровня цитокинов.

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

- а) в различных органах (в печени, почках, в адипоцитах и в мышцах) и,
- б) разными типами клеток, в частности, паренхимальными (30, 31).

Действительно, у лиц, перенесших тотальную тиреоэктомию, при тяжелых бактериальных инфекциях, тем не менее, наблюдаются высокие уровни ПКТ. Также ПКТ продуцируется атипичными клетками мелкоклеточной карциномы легкого. При моделировании сепсиса на лабораторных хомяках мРНК прокальцитонина обнаружена во

многих органах. Некоторые исследователи даже полагают, что микробная инфекция стимулирует индукцию синтеза ПКТ *во всех* тканях и типах клеток организма и *при септических состояниях весь организм может рассматриваться как эндокринная железа* [30].

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

Что вызывает синтез ПКТ

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

Повышение концентрации ПКТ утяжеляет инфекцию

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

Воспаление – это ответ на большое многообразие повреждений. Оно характеризуется вазолидацией, привлечением

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

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

Итак, при инфекциях уровни ПКТ в плазме повышаются. На сколько и при каких типах инфекций? Ответы на эти

важные вопросы зависят от того, насколько чувствителен метод определения ПКТ и каковы нормальные значения концентрации ПКТ в крови.

Методы измерения концентрации ПКТ

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

Основные методы измерения уровней ПКТ таковы:

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

Остальные методы предназначены для диагностики сепсиса и мониторинга состояния пациента.

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

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

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

4. B·R·A·H·M·S ProCa-S – высокочувствительный метод определения ПКТ с помощью «сэндвич» хемилюминисценции.

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

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

Полуколичественный иммунохроматографический «Прокальцитонин Экспресс – Тест (BRAHMS PCT-Q)» предназначен для диагностики и мониторинга бактериальных инфекций и сепсиса. Время тестирования – не более 30 мин, не требуется ни специального прибора, ни калибровки. В тесте использованы мышиные моноклональные антитела к катакальцину, которые конъюгированы с коллоидным золотом (трейсер), и поликлональные бараньи анти-кальцитониновые антитела (твердая фаза). Сыворотка или плазма пациента помещается в лунку стрипа. Трейсер связывается с ПКТ, содержащемся в образце, с последующим образованием комплекса антиген–антитело. Этот комплекс в силу капиллярности распространяется по стрипу и в зоне «опытной полоски» встречается с фиксированными

анти-кальцитониновыми антителами. В результате последнего связывания формируется сэндвич-комплекс. При концентрации ПКТ $> 0,5$ нг/мл сэндвич-комплекс принимает вид полосы красного цвета с разной степенью интенсивности. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации ПКТ в образце. Сравнение окраски полосы исследуемого образца с референсным рядом окрашенных полос указывает на уровень концентрации PCT: $\geq 0,5$ нг/мл; $\geq 0,5$ нг/мл; > 2 нг/мл; > 10 нг/мл [58].

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

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

с таковыми, полученными с помощью метода ИЛМА. В сомнительных случаях для получения более точных результатов и для мониторинга терапии должен рекомендоваться метод ИЛМА» [60].

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

Уровни ПКТ, нормальные и патологические

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

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

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

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

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

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

Септицемия и бактериемия. При септицемии уровень ПКТ повышен, обычно выше 2 нг/мл. Высокие уровни ПКТ при бактериемии всегда предсказывают тяжелое течение и указывают на плохой прогноз. Пороговое значение

для ПКТ в случае бактеремии у детей, не леченных антибиотиками, составляет 2 нг/мл.

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

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

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

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ [204].

А. Связанные с инфекциями

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

Б. Несвязанные с инфекциями.

- Ожоги,
- травмы
- солнечный удар (тепловой удар).

В. Связанные с пульмонарными заболеваниями.

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

Г. Связанные со злокачественными опухолями

- медуллярный тироидный рак,
- мелкоклеточный рак легких,
- немелкоклеточный рак легких,
- карциноидная опухоль,
- другие нейроэндокринные опухоли (феохромоцитома, опухоль клеток островков панкреатической железы).

* Список литературы находится в редакции