

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
Специалист клинический фармаколог
Департамента
здравоохранения города Москвы


_____ М.В. Журавлева

« ____ » _____ 2020 года

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным Советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы



« 29 » МАЯ _____ 2020 года

**АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (В ТОМ ЧИСЛЕ У ПАЦИЕНТОВ С
ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ COVID-19)**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 54

УДК 615.036.8
ББК 52.81
С А456

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители:

М.В. Журавлева, Н.В. Лазарева, Т.Р. Каменева, Е.В. Кузнецова

Рецензенты:

Профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), д.м.н. С.Ю. Сереброва

Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н. Савельева М.И.

Алгоритм применения прокальцитонина при проведении антибактериальной терапии (в том числе у пациентов с осложненными формами COVID-19) / Методические рекомендации. – Под редакцией М.В. Журавлевой. – Москва. – 2020. 26с.

Предназначение:

Методические рекомендации адресованы руководителям медицинских организаций и их заместителям, врачам клиническим фармакологам, анестезиологам-реаниматологам, терапевтам, педиатрам.

За представленные данные в методических рекомендациях авторы несут персональную ответственность.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN

© Коллектив авторов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К БИОМАРКЕРАМ В КЛИНИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ	5
2. СТРАТЕГИЧЕСКИЕ И ТАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ	7
3. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОНИТОРИНГА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ COVID-19)	10
4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. КРИТЕРИИ ОТМЕНЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	17
5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ИНФЕКЦИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА	19
6. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТА НА ПРОКАЛЬЦИТОНИН В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	22
7. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ДОСТУПНЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	23
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	24
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	25

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИНДП	- инфекции нижних дыхательных путей
ОРИТ	- отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКТ	- прокальцитонин
СКАТ	- стратегия контроля антимикробной терапии
СРБ	- С-реактивный белок
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких

ВВЕДЕНИЕ

Доказательная медицина. Основные результаты исследований, научные выводы и практические рекомендации.

Доказательная медицина - концепция медицины, основанная на том, что конкретные решения в отношении тактики лечения пациентов должны базироваться на четких критериях доказательствах эффективности и безопасности того или иного лекарственного препарата, комбинации лекарственных препаратов или определенных методов лечения. Доказательная медицина представляет собой методологию сбора, анализа и интерпретации научной информации. Основой доказательной медицины являются клинические исследования. Значение клинических исследований заключается в поиске эффективных и безопасных методов диагностики, лечения и профилактики и, на этой основе, создании рекомендаций для широкого клинического применения. Использование принципов доказательной медицины предполагает сочетание индивидуального клинического опыта и оптимальных доказательств, полученных путем систематизированного анализа клинических исследований.

Доказательность клинических исследований в порядке убывания достоверности следующая:

- рандомизированное двойное слепое контролируемое (используется плацебо или сравнение с другим стандартным препаратом);
- нерандомизированное контролируемое;
- нерандомизированное с историческим контролем;
- типа «случай-контроль»;
- перекрестное;
- наблюдательное без группы сравнения;
- описание отдельных случаев.

Руководства и рекомендации, составленные в рамках подхода доказательной медицины, переводят язык клинических исследований в реальные практические рекомендации, что позволяет повышать качество лечения и делать его более экономически выгодным.

1. СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К БИОМАРКЕРАМ В КЛИНИЧЕСКОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Достоверная диагностика вносит существенный вклад в стратегию выбора эффективного лечения. С 2001 года в области медицинской лабораторной диагностики используется термин «биомаркер». Биомаркер — это параметр объективной оценки нормального биологического, патологического процесса или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство.

Биомаркеры могут использоваться для:

- Оценки риска развития того или иного заболевания у пациента;
- Прогнозирования наиболее вероятного течения и исхода заболевания;
- Разделения пациентов на группы по одинаковому биологическому признаку и вероятности ответа на лечение;
- Мониторинга терапии, контроля за течением заболевания и ответом на лечение, показывающим, действует ли препарат.

Современные требования к биомаркерам в лабораторной медицине следующие:

- Высокая чувствительность и специфичность - способность теста верно указывать на наличие (чувствительность) или отсутствие (специфичность) изучаемого фактора. То есть высокочувствительный тест всегда укажет на болезнь, а высокоспецифичный тест всегда докажет ее отсутствие.
- Доступность - в идеале проведение теста возможно практически в любой

лаборатории, условия забора биоматериала должны быть максимально простыми и воспроизводимыми.

- Быстрый результат - быстрая диагностика позволяет раньше начать необходимое лечение, не тратя время и ресурсы на эмпирическую терапию и лечение «ex juvantibus».
- Корреляция с тяжестью состояния пациента и исходом — хороший биомаркер не только может позволить сказать о наличии болезни, но может служить и прогностическим фактором, определяя ее тяжесть.
- Совпадение с клиническим течением болезни и возможность мониторинга терапии-контроль уровня биомаркера на фоне лечения может позволить оценить эффективность терапии и клиническое течение заболевания.
- Преимущества количественного теста - количественный анализ показателей делает диагностику более точной, мы можем понять не только, что случилось с пациентом, но и насколько серьезны нарушения.
- Рациональная фармакотерапия - ряд лабораторных тестов позволяет ответить на вопрос: показано ли конкретному пациенту такое лечение, что особенно актуально в вопросе проведения эмпирической антибактериальной терапии.

В условиях реальной клинической практики врачи регулярно сталкиваются с необходимостью диагностики и лечения заболеваний инфекционной природы. При этом всегда приходится решать вопрос о целесообразности назначения антибактериальных препаратов, а в случае их применения необходимо иметь информацию об эффективности проводимой терапии. В этой связи особую актуальность приобретает определение биохимических маркеров, которые позволяют максимально рано диагностировать бактериальные инфекции, оценивать тяжесть течения, эффективность проводимой антибактериальной терапии и прогнозировать исход при тяжелых инфекциях.

На сегодняшний момент в мировой клинической практике наибольшая доказательная база, касающаяся эффективности применения в качестве биологического маркера бактериальной инфекции, а также мониторинга проводимой антибактериальной терапии, накоплена для прокальцитонина. Именно уровень прокальцитонина может служить показателем этиологии инфекции и руководством для принятия решения о назначении антибактериальных препаратов.

Тест на прокальцитонин в 2005 году был одобрен Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (US Food and Drug Administration, FDA) для использования в диагностике сепсиса. С тех пор спектр рекомендаций относительно возможно применения теста только расширился. Согласно рекомендациям FDA 2016 года серийные измерения прокальцитонина подходят для оценки тяжести течения сепсиса и определения прогноза 28-дневной летальности. В марте 2017 года FDA опубликовало пресс-релиз о расширении показаний теста на прокальцитонин в отношении определения необходимости назначения эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и решении о прекращении антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом. Одним из оснований для расширения рекомендаций по использованию теста на прокальцитонин стали результаты проведенного в 2017 году мета-анализа, целью которого было определение эффективности применения данного теста в качестве руководства для принятия решения о назначении антибактериальных препаратов при инфекциях нижних дыхательных путей, сокращении продолжительности проводимой антибактериальной терапии и влиянии на уровень летальности у таких пациентов [32].

В 2019 году ВОЗ опубликовала документ, признающий прокальцитонин единственным маркером, рекомендованным в качестве вспомогательного теста для решения вопроса о необходимости назначения антибактериальной терапии, а также мониторинга ее эффективности [Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics. WHO WHO/MVP/EMP/2019.05, 2019, p.48].

2. СТРАТЕГИЧЕСКИЕ И ТАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Устойчивость к антибиотикам - растущая угроза для мирового здравоохранения.

Ежегодно в мире регистрируются миллионы случаев инфекционных заболеваний. До сих пор заболевания респираторного тракта удерживают пальму первенства среди причин временной нетрудоспособности населения. Растущий уровень резистентности микроорганизмов требует критического снижения случаев необоснованного применения антибактериальных препаратов и сокращения общей продолжительности антибактериальной терапии. При современных темпах применения антибактериальных препаратов (далеко не всегда оправданного) все они в будущем станут неэффективными. В глобальном докладе ВОЗ по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам от 2015 г. подчеркивается, что устойчивость к антибиотикам представляет собой критическую проблему, требующую принятия экстренных мер. Наибольшей частотой резистентности характеризуются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, за ними следует *Salmonella spp.* Среди пациентов с подозрением на инфекцию кровотока устойчивость по меньшей мере к одному из наиболее широко используемых антибактериальных препаратов в разных странах колеблется в очень широком диапазоне от нуля до 82%. Устойчивость к пенициллину среди стран, включенных в доклад, варьируется от нуля до 51%. Распространенность устойчивости к ципрофлоксацину при лечении инфекций мочевой системы, вызванных кишечной палочкой, составляет от 8% до 65%.

Согласно данным новой Глобальной системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS) ВОЗ, опубликованным в 2017 году, около 500 000 человек с подозрением на бактериальную инфекцию в 22 странах столкнулись с проблемой устойчивости к антибиотикам. Появление и распространенность бактерий, устойчивых к антибиотикам, наносит вред отдельным людям и обществу в целом, вызывая длительное течение заболеваний, повышенный риск развития летального исхода, существенное увеличение расходов на здравоохранения, связанное с неблагоприятным течением заболевания. При этом даже разработка новых антибактериальных препаратов не решит проблему, если стратегия назначения антибактериальных препаратов не изменится. По прогнозам ВОЗ ни один из вновь разработанных антибиотиков не будет достаточно эффективен против наиболее опасных и резистентных штаммов микроорганизмов.

Стратегия адекватного назначения антибактериальных препаратов подразумевает:

1. назначение антибиотиков строго по показаниям - при доказанной бактериальной инфекции;
2. безопасное сокращение сроков антибиотикотерапии - врач должен быть готов обосновать каждый день назначения антибактериальных препаратов;
3. выбор конкретного препарата с учетом данных о предполагаемом возбудителе,
4. минимальное использование антибиотиков резерва;
5. использование данных микробиологического мониторинга при назначении антибиотикотерапии.

Несмотря на то, что проблема антибиотикорезистентности является глобальной мировой проблемой, врачу необходимо опираться на данные регионального микробиологического мониторинга, так как антибиотикорезистентность может сильно варьироваться от страны к стране, а в Российской Федерации от субъекта к субъекту (Карта антимикробной резистентности России: <http://map.antibiotic.ru/>). В каждой медицинской организации необходимо иметь локальные данные по резистентности (т.н. паспорт резистентности). В первую очередь это относится к отделениям с высокой частотой назначения антибактериальных препаратов: реанимационные, ожоговые, урологические и др. Сведения о резистентности следует приводить дифференцировано, по различным отделениям и микроорганизмам. Паспорт резистентности должен быть изложен в письменном виде и его следует регулярно, минимум один раз в год, обновлять.

Стратегия адекватной антибактериальной терапии: необходимость применения биомаркеров в оценке показаний к назначению эмпирической антибактериальной терапии, мониторинге эффективности и оценке достаточности проводимой терапии.

Угроза антимикробной резистентности вызывает и большую озабоченность в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где широко применяются антибиотики широкого спектра действия и где наиболее высока вероятность развития антимикробной резистентности. Длительная терапия антибиотиками является фактором риска развития антимикробной резистентности, но эта практика продолжается из-за отсутствия доказательств высокого качества касательно оптимальной длительности лечения и, в некоторых случаях, необоснованной озабоченности о неэффективности более коротких курсов лечения антибиотиками. Применение прокальцитонина в качестве «маркера» прекращения терапии антибиотиками может помочь обеспечить объективность там, где в большей степени играет роль субъективная оценка длительности применения антибактериальных препаратов. Доступны несколько исследований, поддерживающих концепцию того, что алгоритмы мониторинга ответа на антибактериальную терапию с прокальцитонином могут помочь снизить длительность применения антибактериальных препаратов без каких-либо отрицательных эффектов в отношении продолжительности пребывания пациента в ОРИТ и показателей летальности. Как результат, в руководствах Infectious Diseases Society of America / Society for Healthcare Epidemiology of America и Surviving Sepsis Campaign уже имеются рекомендации по прекращению терапии антибиотиками согласно уровню прокальцитонина.

Прокальцитонин (ПКТ) был открыт в 1984г. как предшественник (прогормон) кальцитонина. Прокальцитонин представляет собой гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот, молекулярная масса 14,5 кДа (Рисунок 1). Кальцитонин – пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и в других органах, наиболее заметно – в легких.

Structure of PCT (adapted from Le Moulllec et al. 1984)

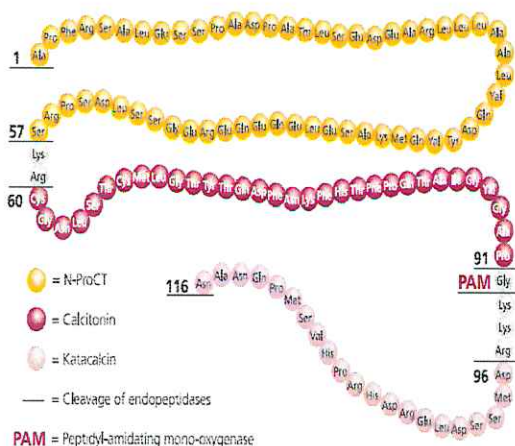


Рисунок 1. Молекулярная структура прокальцитона.

Прокальцитонин может вырабатываться различными клетками и органами после провоспалительной стимуляции, в частности контакте с бактериями [23].

Повышение концентрации прокальцитонина происходит специфично при бактериальных инфекциях и сепсисе. При грибковых и вирусных инфекциях, при аллергических и аутоиммунных заболеваниях уровень прокальцитонина, как правило, не повышается, что позволяет использовать этот тест с дифференциально-диагностической

целью [17]. Синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами бактерий, однако, такой индукции предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и ФНО-альфа. Повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения провоспалительных цитокинов.

При развитии инфекционного процесса ПКТ вырабатывается вне щитовидной железы: в различных органах (в печени, почках, в адипоцитах и в мышцах) разными типами клеток, в частности, паренхимальными. При моделировании сепсиса на лабораторных хомяках мРНК прокальцитонина обнаружена во многих органах. При развитии бактериальной инфекции молекула ПКТ выделяется в кровоток и уровень ПКТ в крови возрастает, при этом уровень кальцитонина не повышается [22]. Внутривенное введение эндотоксина здоровым добровольцам вызывает быстрый синтез прокальцитонина. При этом уровень ПКТ возрастает уже через 3 часа, после введения стандартизированного эндотоксина, а резкий подъем уровня происходит через 12–18 часов (Рисунок 2).

Быстрое повышение уровня прокальцитонина при бактериальном инфицировании

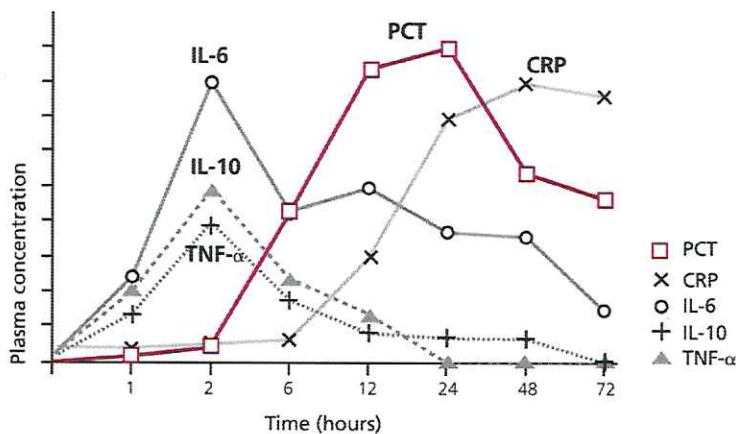


Рисунок 2. Динамика провоспалительных маркеров при бактериальном инфицировании

Период полувыведения прокальцитонина составляет 25-35 часов, что позволяет быстро отследить снижение уровня при улучшении состояния пациента. Именно поэтому тест на прокальцитонин в большей степени, нежели С-реактивный белок, может быть использован для мониторинга течения заболевания и эффективности проводимой антибактериальной терапии [11].

В отсутствие антибактериальной инфекции уровень прокальцитонина может повышаться у пациентов с тяжелыми травмами и после хирургических вмешательств [15,33]. Однако, при данных обстоятельствах уровень прокальцитонина быстро снижается при улучшении состояния. Замедленное снижение уровня прокальцитонина наблюдается у пациентов с хронической почечной недостаточностью [8]. Тест на прокальцитонин обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении бактериальной инфекции [24]. Основные факторы (кроме бактериальной инфекции), которые могут вызывать индукцию синтеза прокальцитонина.

Увеличенный уровни прокальцитонина без соответствующей бактериальной инфекции:

- Новорожденные < 48 ч (физиологическое повышение);
- Первые дни после обширной травмы, обширные ожоги, после обширного хирургического вмешательства (кардиологического, трансплантационного, абдоминального);
- Медикаментозное лечение, которое действует на провоспалительный каскад (терапия антителами к TNFα, IL-2, глобулинами анти-лимфоцитов и т.п.);

- Пациенты с длительным или тяжелым кардиогенным шоком, медулярным СТ-клеточным раком щитовидной железы, мелкоклеточной легочной карциномой и бронхиальной карциномой, длительной аномальной тяжелой органной перфузией;
- В течение длительной недостаточности кровообращения (длительный кардиогенный шок, геморрагический шок, тепловой шок);
- Инвазивные грибковые инфекции, малярия (острая стадия).

Низкий уровень прокальцитонина автоматически не исключает наличие бактериальной инфекции:

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

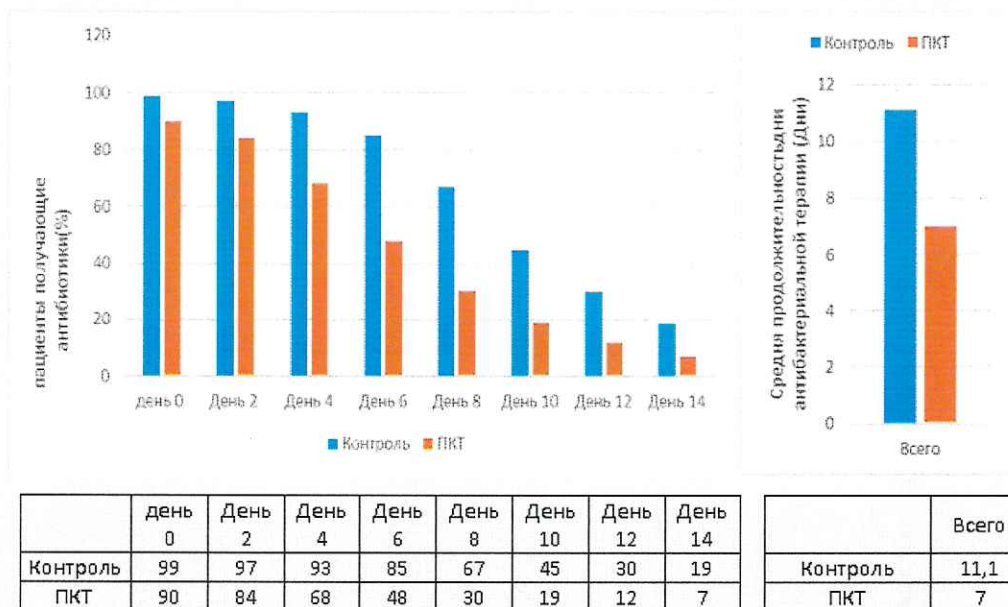
Стратегия антибиотикотерапии, основанная на определении уровня ПКТ, может позволить:

1. Снизить частоту необоснованного назначения эмпирической антибактериальной терапии и, как следствие, уменьшить селекцию резистентных штаммов бактерий;
2. Уменьшить продолжительность курса антибактериальной терапии;
3. Сократить расходы на лечение.

3. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОНИТОРИНГА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Schuetz P. и соавт. (2017г.) провели систематический поиск в Центральном Кокрановском регистре, базах данных MEDLINE и Embase - всего критериям соответствия отвечали 26 исследований с общим числом пациентов 6708 человек. Большинство исследований включало госпитализированных пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и сепсисом, обусловленным инфекциями нижних дыхательных путей. Также в обобщенный анализ были включены два клинических исследования, включавших амбулаторных пациентов с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Назначение терапии в зависимости от уровня прокальцитонина привело к меньшему количеству назначений антибактериальных препаратов, продолжительности антибиотикотерапии (5,7 vs. 8,1 дня [95% CI -2,71 to -2,15], $p < 0,0001$), сокращению числа побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков (16% vs. 22%; OR 0,68 [95% CI 0,57 to 0,82], $p < 0,0001$). В целом смертность в течение 30 дней была ниже при терапии, управляемой на основании динамики прокальцитонина, чем в контрольной группе (9% vs. 10%; OR 0,83 [95% CI 0,70 to 0,99], $p = 0,037$). Авторы данного мета-анализа приходят к заключению, что внедрение в протоколы лечения пациентов с респираторными инфекциями обязательной оценки уровня прокальцитонина имеет значительный потенциал, связанный, в первую очередь, с улучшением результатов лечения, а также со снижением отрицательного воздействия антибактериальных препаратов и риска развития последующей резистентности микроорганизмов.

На протяжении нескольких лет (2011-2016гг.) были опубликованы результаты нескольких крупных клинических исследований, подтвердивших пользу определения уровня прокальцитонина при острых инфекциях нижних дыхательных путей (Таблица 1) [32].



Применение антибиотиков у пациентов с ВБП с контролем уровня ПКТ (синий цвет) и без контроля уровня ПКТ (оранжевый цвет)

По материалам Schuetz P. et al. Clin. Infect. Dis., 2012; 55:651-662.

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

Таблица 1. Ключевые клинические исследования, посвященные использованию теста на прокальцитонин при инфекциях дыхательных путей

Тип инфекции	Дизайн исследования	Пограничный уровень ПСК, $\mu\text{g/L}$ (бактериальная инфекция отсутствует)	Основные выводы	Источник
Обострение ХОБЛ	РКИ* (120 пациентов)	<0,25	Определение уровня РСТ способствует снижению необоснованного назначения антибактериальных препаратов	11
Обострение ХОБЛ	Мета-анализ	<0,25	Определение уровня РСТ способствует снижению необоснованного назначения антибактериальных препаратов	12

Бронхит	РКИ, регистры пациентов в условиях реальной клинической практики	<0,1-0,25	Определение уровня РСТ способствует снижению необоснованного назначения антибактериальных препаратов	13
Обострение бронхиальной астмы	РКИ (216 пациентов)	<0,25	Определение уровня РСТ способствует снижению необоснованного назначения антибактериальных препаратов	14
Внебольничная пневмония	РКИ, мета-анализ (4467 пациентов), регистры пациентов в условиях реальной клинической практики	<0,1-0,25; 80-90% снижение	Измерение концентрации РСТ в динамике способствует уменьшению продолжительности курса антибактериальной терапии	15
Инфекции верхних дыхательных путей	РКИ (458 пациентов)	<0,1-0,25	Определение уровня РСТ способствует снижению необоснованного назначения антибактериальных препаратов (амбулаторное звено)	16
Острые инфекции верхних дыхательных путей	РКИ (702 пациента)	<0,1-0,25	Определение уровня РСТ способствует снижению необоснованного назначения антибактериальных препаратов (амбулаторное звено)	17

*РКИ-рандомизированное клиническое исследование

Алгоритмы применения ПКТ-теста в случае респираторных инфекций.

Инфекции дыхательных путей (бронхит, внебольничная пневмония, обострения хронической обструктивной болезни легких) являются ключевым драйвером назначения антибактериальных препаратов (в т.ч. необоснованного) и, как следствие, вносят основной вклад в развитие проблемы антибиотикорезистентности. По поводу острых инфекций дыхательных путей назначается около 75% всех доз антибактериальных препаратов при том, что значительная часть из них вызывается вирусами. У таких пациентов стратегия эмпирической антибактериальной терапии, основанная на уровне прокальцитонина, позволяет уменьшить объем применения антибактериальных препаратов без какого-либо негативного влияния на исход [1, 30, 34].

В 2012 году Кокрейновским сообществом был опубликован мета-анализ, базирующийся на данных 14 рандомизированных клинических исследований, сфокусированных на определении концентрации прокальцитонина у пациентов с инфекциями респираторного тракта. Данный мета-анализ выявил, что определение уровня прокальцитонина способствует резкому снижению назначения эмпирической антибактериальной терапии (60-70%) при нетяжелых инфекциях респираторного тракта (бронхиты, инфекции верхних дыхательных путей, обострения ХОБЛ) [31]. В случае более тяжелых инфекций (внебольничная пневмония) мониторинг концентрации прокальцитонина способствовал уменьшению средней продолжительности курса антибактериальных препаратов (на 40% у пациентов с внебольничной пневмонией, на 25% у пациентов с сепсисом, вследствие пневмонии, госпитализированных в ОРИТ).

В 2016 году опубликованы результаты рандомизированного исследования,

подтвердившего высокую ценность использования прокальцитонина в качестве инструмента принятия решения о целесообразности назначения эмпирической терапии пациентам с обострениями ХОБЛ, а также определения продолжительности курса антибактериальной терапии. Так, при проведении мониторинга концентрации прокальцитонина средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составила 3,5 дня против 8,5 дней в контрольной группе. При этом сокращение курса антибактериальной терапии не оказывало негативного влияния на общую продолжительность заболевания и уровень летальности. Следует подчеркнуть, что для мониторинга состояния и оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии необходимо использовать количественные методы измерения (иммунолюминиметрические тесты) концентрации прокальцитонина в плазме крови. В то время как полуколичественный иммунохроматографический тест с 30-минутным периодом инкубации BRAHMS PCT-Q чаще используются для быстрого получения результатов (диапазон измерения <0,5; 0,5–2; 2–10 и > 10 мкг/л) вне лаборатории, без применения дополнительной аппаратуры и участия специального медицинского персонала. В настоящее время все более широкое распространение находят количественные методы измерения прокальцитонина для диагностики бактериальных инфекций в амбулаторных условиях [9].

Тяжелое обострение бронхиальной астмы представляет собой потенциально опасное состояние и приводит к повышению риска госпитализации пациентов в реанимационное отделение. Принято считать, что большинство обострений бронхиальной астмы связано с вирусными инфекциями дыхательных путей, а бактериальные агенты обычно играют гораздо меньшую роль, в этой связи международные рекомендации по лечению бронхиальной астмы не включают применение антибактериальных препаратов в качестве стандартной терапии для лечения обострений. Несмотря на это во многих странах традиционно предпочитают лечить обострение бронхиальной астмы с помощью антибактериальных препаратов, что непременно приводит к росту резистентности бактерий. Рандомизированное клиническое исследование, проведенное в 2014 году в Китае, продемонстрировало высокую ценность определения концентрации прокальцитонина у пациентов с обострениями бронхиальной астмы при принятии решения о необходимости назначения антибактериальной терапии. Отмечено снижение частоты назначения антибактериальных препаратов (48,9% vs. 87,8%) и продолжительности курса (относительный риск 0,56, ДИ 0,44-0,70) [2, 19]. Существенных различий в длительности и частоте госпитализаций, динамике лабораторных и спирометрических показателей при сравнении двух групп пациентов не наблюдалось. Количество обострений, госпитализаций в отделения интенсивной терапии и необходимость приема кортикостероидов также были схожи в обеих группах на протяжении проведения исследования. Таким образом, измерение уровня прокальцитонина в сыворотке крови позволяет снизить частоту применения антибактериальных препаратов у пациентов с тяжелым обострением бронхиальной астмы и может быть использовано в клинической практике.

Особый интерес представляют исследования, посвященные возможностям применения теста на прокальцитонин в условиях «реальной клинической практики». Исследование ProREAL включало 1759 пациентов из Швейцарии, Франции и США. Продолжительность антибактериальной терапии при лечении инфекций дыхательных путей была достоверно ниже при мониторинге концентрации прокальцитонина (5.9 vs. 7.4 дней; 95% OR 2.04- -0.98; $p < 0.001$). Другое исследование проанализировало две популяции: 33569 пациентов с динамическим измерением ПКТ и 98543 пациентов группы контроля [3]. Определение ПКТ в динамике ассоциировалось с достоверным снижением общих сроков госпитализации, продолжительности нахождения пациентов в ОРИТ, снижением стоимости госпитализации и общей продолжительности использования ОРИТ. Результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, подтверждают результаты, полученные при проведении рандомизированных клинических исследований, и подтверждают высокую ценность определения концентрации прокальцитонина у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей.

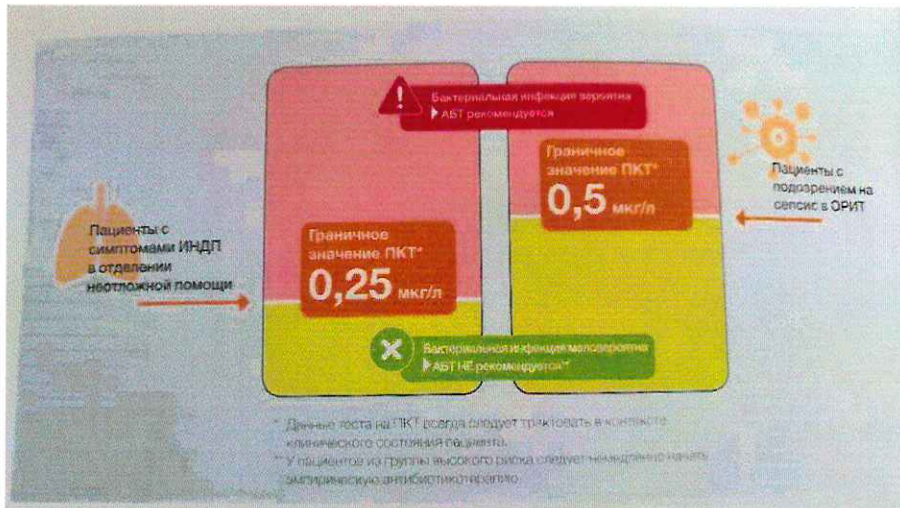


Рисунок 3. Потребность в назначении антибиотикотерапии в зависимости от уровня концентрации прокальцитонина (для пациентов амбулаторного и стационарного уровней).



* Использовать с осторожностью для пациентов с иммуносупрессией (включая ВИЧ), муковисцидозом, панкреатитом, травмами, беременностью, малярией, перенесших переливание большого количества крови; алгоритм с ПКТ-тестом не должен применяться у пациентов с хроническими инфекциями (такими как абсцесс, остеомиелит, эндокардит).

Рисунок 4. Алгоритм использования ПКТ-теста у пациентов с подозрением на инфекции нижних дыхательных путей (амбулаторный уровень/приемное отделение) легкой степени тяжести (вне отделений интенсивной терапии)*



* Использовать с осторожностью для пациентов с иммуносупрессией (включая ВИЧ), муковисцидозом, панкреатитом, травмами, беременностью, малярией, перенесших переливание большого количества крови; алгоритм с ПКТ-тестом не должен применяться у пациентов с хроническими инфекциями (такими как абсцесс, остеомиелит, эндокардит).

Рисунок 5. Алгоритм использования ПКТ-теста у пациентов средней степени тяжести вне отделения интенсивной терапии



* Использовать с осторожностью для пациентов с иммуносупрессией (включая ВИЧ), муковисцидозом, панкреатитом, травмами, беременностью, малярией, перенесших переливание большого количества крови; алгоритм с ПКТ-тестом не должен применяться у пациентов с хроническими инфекциями (такими как абсцесс, остеомиелит, эндокардит).

Рисунок 6. Алгоритм использования ПКТ-теста у пациентов с тяжелыми заболеваниями, находящимися в отделении интенсивной терапии

Таким образом, по причине высокой специфичности ПКТ по отношению к бактериальной инфекции, анализ ПКТ помогает дифференцировать пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, которым требуется антибиотикотерапия, и пациентов с вирусной инфекцией, не требующих введения антибактериальных препаратов. Не рекомендуется назначать антибиотики пациентам с клиническими признаками инфекции, однако имеющим низкий уровень прокальцитонина (рисунок), за исключением пациентов высокого риска (Рисунки 3, 4, 5, 6) [5, 6, 27, 29].

Использование прокальцитонина для оценки бактериальной ко-инфекции при COVID-19

На сегодняшний момент нет конкретного критерия, который разграничивает вирус-ассоциированное повреждение легких и вторичную бактериальную пневмонию, и определяет необходимость назначения антибактериальной терапии, поэтому целесообразно комплексно оценивать результаты клинических, лабораторных и инструментальных обследований [38]:

1. Клинический анализ крови.

Данные общего анализа крови не являются специфичными и не позволяют высказаться о потенциальном возбудителе вторичной бактериальной пневмонии. Однако лейкоцитоз $>10-12 \cdot 10^9/\text{л}$ с повышением уровня нейтрофилов и/или палочкоядерный сдвиг $>10\%$, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение > 20 указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции.

2. С-реактивный белок.

Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при внебольничной пневмонии.

Наиболее ценным с практической точки зрения является исследование уровня СРБ у пациентов с неопределенным диагнозом ВП (отсутствие воспалительной инфильтрации у пациентов с характерным анамнезом, жалобами и локальными симптомами, свидетельствующими в пользу легочной консолидации); при концентрации >100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при концентрации < 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным.

3. Прокальцитонин.

Определение концентрации прокальцитонина необходимо при поступлении больного с COVID-19. Цель: оценка риска бактериальной ко-инфекции и выявление пациентов высокого риска.

<0.5 мкг/л* → низкий риск бактериальной ко-инфекции

≥ 0.5 мкг/л → высокий риск, бактериальная ко-инфекция вероятна

* Большинство пациентов с легким течением COVID-19 имеют низкие концентрации прокальцитонина <0.25 мкг/л [14].

Мониторинг концентрации прокальцитонина для выявления вторичной бактериальной инфекции в течение госпитализации.

Мониторинг концентрации прокальцитонина в период госпитализации позволяет своевременно выявить присоединение бактериальной инфекции и прогрессирование тяжести заболевания с исходом в сепсис и септический шок [18]. При первичной вирусной инфекции уровень прокальцитонина находится на нормальном уровне. Нарастание прокальцитонина может свидетельствовать о присоединении бактериальной инфекции.

4. Компьютерная томография легких.

Типичными проявлениями вирус-ассоциированного поражения легких являются:

- снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее, с утолщением внутридольковых септ («булыжная мостовая») или без них;
- множественные участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» округлой формы с консолидацией или без, с утолщением септ («булыжная мостовая») или без них;
- «обратное гало» или другие признаки организующей пневмонии (в более поздних фазах заболевания);
- расположение преимущественно периферическое, двусторонний характер поражения.

Сомнительными проявлениями вирус-ассоциированного поражения легких являются:

- множественные диффузные участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», расположенные в прикорневых отделах или имеющие одностороннюю

локализацию с консолидацией или без, с недостатком специфического распределения, а также не округлые и расположенные не по периферии;

- очень мелкие участки «матового стекла», не округлые и расположенные не по периферии.

Атипичными признаками вирус-ассоциированного поражения легких (отсутствие типичных и сомнительных проявлений - чаще всего это проявления бактериальной пневмонии) являются:

- изолированная долевая или сегментарная консолидация без «матового стекла»;

- узелки (солидные, по типу «дерева в почках»);

- кавитация;

- утолщение междолькового интерстиция с плевральным выпотом;

- преимущественно односторонняя локализация;

- лимфаденопатия.

Таким образом, принятие решения о назначении антибактериальной терапии при присоединении вторичной бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19/ подозрением на COVID-19 должно быть основано на комплексной оценке результатов проведенного клинико-лабораторно-инструментального обследования.

4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. КРИТЕРИИ ОТМЕНЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Первоначальную оценку эффективности лечения следует проводить в сроки от 48 до 72 часов после начала антибактериальной терапии, ориентируясь на динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции и симптомов интоксикации. Исключение составляют случаи быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, очевидно требующих коррекции антибактериальной терапии. Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 часа после начала лечения при отсутствии клинического улучшения. Однако, как показывает практика, не всегда возможно принять решение о необходимости смены эмпирической антибактериальной терапии, опираясь только лишь на клинические критерии.

Об эффективности антибиотикотерапии свидетельствует снижение уровня прокальцитонина. Для того чтобы проследить за течением инфекции у пациентов с сепсисом, можно провести серию измерений прокальцитонина. На фоне эффективной эмпирической антибиотикотерапии наблюдалось существенное снижение уровня прокальцитонина с дня 2 до дня 3 ($\Delta\text{ПКТ} \geq 30\%$) (Рисунок 7) [7].

Несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований продемонстрировали возможность индивидуального выбора продолжительности антибактериальной терапии для каждого пациента посредством контроля концентрации ПКТ на протяжении курса антибактериальной терапии (повторить анализ ПКТ на 3, 5 и 7 дни).

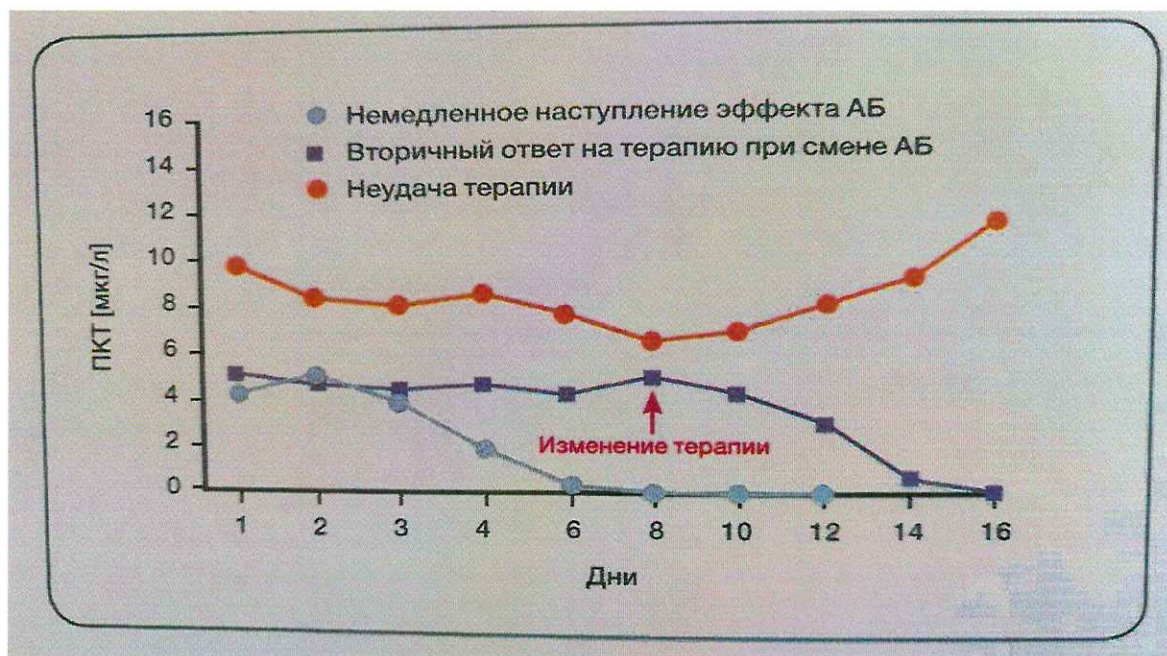


Рисунок 7. Типичное изменение уровня ПКТ в сыворотке в соответствии с ответом пациента на проводимую антибактериальную терапию [12]

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии инфекций и решение об ее достаточности выносят на основании комплексной оценки динамики клинических и лабораторных показателей. В качестве обоснования прекращения антибактериальной терапии могут быть использованы следующие критерии ее достаточности:

- Нормализация температуры (максимальная температура менее 37,5°C);
- Регресс основных симптомов инфекции;
- Положительная динамика основных лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилиза, уменьшение сдвига влево);
- Эрадикация возбудителя из крови или других стерильных локусов, уменьшение количества бактерий в нестерильном локусе (мокрота, материал из раны, моча).

Следует подчеркнуть, что сохранение отдельных симптомов и признаков инфекции (субфебрильная лихорадка, сухой кашель, сухие хрипы в легких, выделение небольшого количества слизисто-гноной мокроты), изменение лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ), а также остаточная инфильтрация на рентгенограмме при пневмонии не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или ее замены. Также не является обоснованием продолжения или смены антибактериальной терапии персистенция первоначального возбудителя в малом количестве (10^2 – 10^3 КОЕ/мл) в нестерильном локусе или появление из нестерильного локуса нового микроорганизма при отсутствии клинических признаков инфекции.

Важную информацию о целесообразности отмены антибактериальной терапии можно получить при исследовании в динамике концентраций прокальцитонина. Рекомендуется прекратить антибиотикотерапию, когда уровень ПКТ опустился на 80-90% от пикового значения, и настоятельно рекомендуется прекратить введение антибиотика, когда уровень ПКТ опустился ниже 0,25 мкг/мл у пациентов, находящихся вне ОРИТ, или при уровне ПКТ ниже 0,5 мкг/мл у пациентов, госпитализированных в ОРИТ [16].

Мета-анализ 2013 года, проведенный Wacker и соавт., касался использования ПКТ у пациентов интенсивной терапии с сепсисом, включил в себя 30 исследований (в общей

сложности 3244 пациента), и обнаружил среднюю точность теста на ПКТ (чувствительность 77% и специфичность 79%). В случае тяжелобольных пациентов рекомендуется вспомогательное использование ПКТ, больше для принятия решения о своевременной отмене антибактериальной терапии.

Последнее крупное исследование этой группы пациентов SAPS (2016 г.), исследовало те же критерии отмены антибактериальной терапии, что и в исследовании PRORATA: ПКТ ≤ 0.5 нг/мл или снижение $\geq 80\%$. В исследовании было показано, что использование теста на ПКТ снижает время потребления антибактериальных препаратов [5 дней (3–9) vs. 7 дней (4–11), $p < 0.0001$], кроме того в группе ПКТ оказались ниже показатели смертности [абсолютная разница между группами составила 6,6%, $p = 0,0154$ [10].

Таким образом, хотя результаты использования прокальцитонинового теста в группе тяжелобольных пациентов не столь однозначны, как в случае инфекции респираторного тракта, данный тест может быть рекомендован для оценки отмены антибиотикотерапии у таких пациентов. Рекомендуемые границы: ПКТ ≤ 0.5 нг/мл или снижение $\geq 80\%$ от пиковой концентрации. С целью определения длительности проведения антибактериальной терапии показано динамическое измерение концентрации прокальцитонина на 3, 5, 7 сутки от момента начала.

Важно отметить, что тест на прокальцитонин должен быть использован только в контексте клинической и микробиологической оценки пациента. Поскольку кинетика прокальцитонина имеет важное диагностическое и прогностическое значение в отношении тяжести течения и исхода заболевания, должны проводиться повторные измерения биомаркера. Это особенно важно для пациентов без признаков клинического улучшения, а также при проведении длительной антибактериальной терапии [4]. Уровень прокальцитонина может быть низким на ранних фазах инфекционного процесса или при локализованной инфекции, в дальнейшем у таких пациентов будет отмечаться прирост уровня прокальцитонина. В этой связи особую важность приобретает повторное измерение уровня прокальцитонина, в частности, в случае неопределенности. Несколько исследований подтвердили экономическую целесообразность определения прокальцитонина у пациентов с респираторными инфекциями, связанную с ограничением назначения и длительности применения антибактериальных препаратов [28].

Таким образом,

- 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.
- мониторинг уровня ПКТ в послеоперационном периоде способствует раннему выявлению осложнений и помогает определить продолжительность антибактериальной терапии.
- Оценка уровня ПКТ должна быть включена в алгоритмы лечения и использоваться в сочетании с тщательным клиническим обследованием пациента.

5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ИНФЕКЦИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

Согласно новому определению Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) сепсис представляет «жизнеугрожающую органную дисфункцию, вызванную нарушенным ответом хозяина на системную инфекцию». Частота возникновения сепсиса в последние годы имеет тенденцию к росту, при этом показатели летальности остаются на уровне 30 - 50%. Своевременная диагностика сепсиса необходима для быстрого начала соответствующей терапии. Каждый час задержки начала антибактериальной терапии

приводит к росту летальности в 7,6%, в то время как гипердиагностика сепсиса и связанное с этим назначение антибиотиков широкого спектра действия вносит свой вклад в дальнейшее появление резистентности к антибактериальным препаратам.

Ранние признаки воспаления в виде лихорадки, тахикардии и лейкоцитоза не являются специфичными для сепсиса. По сложившейся традиции для определения инфекции, аэробной или анаэробной, в крови используются микробиологические посевы, однако у 40% пациентов с сепсисом результаты микробиологического посева остаются отрицательными. К тому же, посев крови требует не менее 24 часов (иногда более) инкубационного периода для роста культуры, отсюда назначение антибиотиков широкого спектра действия требуется ещё до получения данных посева крови. ПКТ превосходит большинство других биомаркёров по своим возможностям в дифференцировании бактериального сепсиса от других состояний неинфекционной природы. ПКТ намного более специфичный биомаркер, чем С-реактивный белок (СРБ), имеющий тенденцию к увеличению в ответ на очень широкий спектр стимулов воспаления. Также, достаточно ранее обнаружение ПКТ и его быстрое снижение при разрешении инфекции, делают его более оптимальным по сравнению с СРБ. Лактат является оптимальным биомаркером тяжести сепсиса, но у него отсутствует специфичность. Лактат является маркером органного повреждения, при этом неважно чем, сепсисом или иной причиной, вызвано это повреждение.

Увеличение или персистенция подъема уровня прокальцитонина указывают на продолжающийся воспалительный процесс и являются плохим прогностическим признаком. Стабильное снижение концентрации прокальцитонина свидетельствует об уменьшении интенсивности воспалительной реакции, успешной ликвидации очага инфекции и благоприятном прогнозе. Изменение уровня прокальцитонина может быть решающим аргументом при принятии решения о проведении диагностических или лечебных процедур, дополняющих терапию сепсиса. Для этих целей необходимо использовать только количественный метод определения прокальцитонина, надежно отражающий динамику изменения его концентрации (Рисунок 8) [13].

При сравнении с посевом крови ПКТ имеет преимущество по времени, так как определяются в течение нескольких часов. Уровень ПКТ в плазме крови растёт в течение 3 - 6 часов после клинической манифестации сепсиса, а его уровень падает при условии разрешения инфекционного процесса. В условиях экстренной помощи ПКТ может иметь ценность как ранний признак генерализации инфекции. Таким образом, учитывая клиническую ситуацию, последовательное измерение ПКТ может предоставить доказательства для поддержки решения о начале антимикробной терапии или об её отмене. ПКТ также может применяться, как компонент выбора терапии или алгоритмов для изучения сепсиса. Мета-анализ показал, что ПКТ имеет свою ценность при диагностике сепсиса (AUC 0.85), вносит свою лепту в прогнозирование и поэтому его применение одобрено в мире. Клинические руководства общества специалистов по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines) рекомендуют последовательное измерение ПКТ в ОРИТ для снижения применения антимикробных препаратов (Рисунок 9).

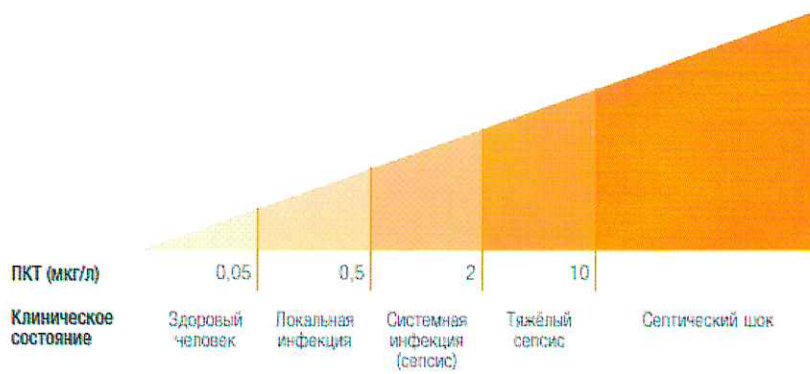


Рисунок 8. Уровень ПКТ отражает постепенный переход от здорового состояния к самым тяжелым стадиям заболевания (тяжелому сепсису и септическому шоку).

Диагностика сепсиса с помощью ПКТ в условия ОРИТ

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

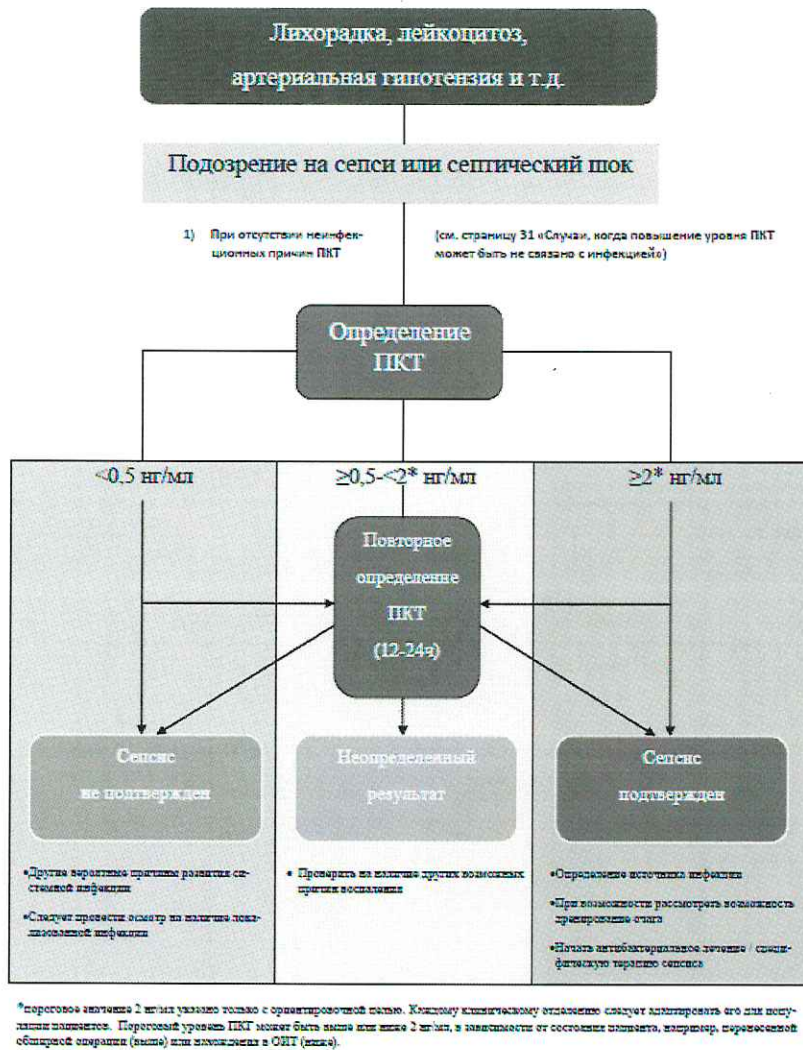


Рисунок 9. Диагностика сепсиса с помощью прокальцитонина в условиях ОРИТ

6. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТА НА ПРОКАЛЬЦИТОНИН В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В амбулаторной педиатрической практике антибактериальные препараты выписываются при каждом пятом обращении [25]. При стационарном лечении антибиотики получают, по разным оценкам, около 40% госпитализированных детей [23]. Рациональное использование антибактериальных препаратов у детей включает в себя адекватный выбор соответствующего препарата, режима дозирования и продолжительности лечения с целью достижения максимальной эффективности и минимизации токсических эффектов. Первичными и основными задачами врача при лихорадке являются дифференциальная диагностика между вирусной и бактериальной инфекцией и выбор тактики ведения пациента, а уже вторичными - снижение температуры тела, особенно с учетом того, что высота лихорадки, как правило, не коррелирует со степенью тяжести заболевания [26].

Принято считать, что лейкоцитоз выше $15 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное число нейтрофилов более $10 \times 10^9/\text{л}$, или число палочкоядерных форм более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ являются признаками бактериальной инфекции у детей [36]. Однако унифицированный подход к диагностике не оправдывает себя в полной мере. Например, частота бактериемии у детей с лихорадкой и такими показателями составляет всего лишь 15–20%, а при содержании лейкоцитов менее $15 \times 10^9/\text{л}$ - 11% [35]. В то же время ряд вирусных инфекций (например, аденовирусная) могут сопровождаться высоким, даже нейтрофильным лейкоцитозом, а для детей первых 2 лет жизни содержание лейкоцитов в пределах $15\text{--}17 \times 10^9/\text{л}$ вообще является нормой.

Таким образом, важно иметь возможность проведения лабораторных диагностических мероприятий, позволяющих не только с высокой долей вероятности определить наличие бактериальной инфекции, но и сделать это в максимально ранние сроки болезни. А выполнение этих тестов должно быть доступным не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

Показано, что ПКТ является более информативным в сравнении с СРБ и числом лейкоцитов показателем для диагностики тяжелых бактериальных инфекций и скрытой бактериемии у детей. По результатам исследований, низкий уровень ПКТ лучше предсказывает отсутствие бактериальной инфекции, нежели высокий уровень ПКТ ее наличие. Метаанализ, проведенный С. Уо и соавт. в 2012 г., показал, что для детей с лихорадкой без очага инфекции при диагностике тяжелой бактериальной инфекции повышение концентрации ПКТ выше 0,5 нг/мл имеет достаточно высокую чувствительность (83%) и невысокую специфичность (69%) [21]. Так, было показано, что превышение ПКТ у лихорадящих детей различного возраста позволяет дифференцировать тяжелую бактериальную инфекцию от ее отсутствия [20]. Именно поэтому ПКТ рассматривается как наиболее надежный маркер бактериального воспаления в педиатрической практике.

Стратегия назначения и длительности лечения антибиотиком в зависимости от уровня ПКТ положительно зарекомендовала себя и у детей. **Пограничное значение ПКТ для начала / остановки антибиотикотерапии составляет 0,25 мкг/мл** (Рисунок 10).



Рисунок 10. Алгоритм использования ПКТ-теста у детей с симптомами ИНДП.

7. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ДОСТУПНЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Арсенал средств для определения уровня ПКТ достаточно широк: от одноразовых полуколичественных тестов, позволяющих проводить анализ практически в «полевых условиях», до сложных многофункциональных автоматических анализаторов, способных справиться с потоком проб в крупном стационаре или диагностическом центре (Таблица 2). Задача врача в данной ситуации - выбрать оптимальный метод определения уровня ПКТ в зависимости от задач, решаемых в конкретных условиях [37].

Таблица 2. Основные характеристики различных методов определения уровня прокальцитонина

Метод определения	
<p>Одностадийное иммунохроматографическое исследование (принцип «сэндвича») с использованием иммуносвязанного золота. Источник образца: сыворотка или плазма. Объем образца: 200 мкл Время инкубации: 30 мин при комнатной температуре (18-30 С)</p>	
<p>Энзим-связанный иммунофлуоресцентный анализ (ELFA) для определения прокальцитонина в сыворотке и плазме (с антикоагулянтном гепарин) на анализаторе VIDAS Характеристики метода</p> <ul style="list-style-type: none"> • Одно-шаговый иммуноанализ (принцип «сэндвича») с финальной флуоресцентной детекцией (ELFA) • Источник образца: сыворотка или плазма (гепарин) • Объем образца: 200 мкл • Время инкубации: 20 мин • Диапазон измерения: 0.05-200 нг/мл • Функциональная чувствительность: 0.09 нг/мл 	
<p>Электрохемилюминесцентное иммуноисследование (ECLIA) для определения PCT (Прокальцитонина) в сыворотке и плазме на автоматизированном Roche Elecsys и Cobas e иммуноанализаторе Характеристики метода</p> <ul style="list-style-type: none"> • Принцип теста: ECLIA, принцип «сэндвича» • Источник образца: сыворотка или плазма (гепарин, EDTA) • Объем образца: 30 мкл • Время инкубации: 18 мин • Диапазон измерения: 0.02-100 нг/мл • Функциональная чувствительность: 0.06 нг/мл • Аналитическая чувствительность: < 0.02 нг/мл 	 
<p>Хемилюминесцентное исследование (CLIA) для определения PCT (Прокальцитонина) в сыворотке и плазме на автоматизированном ADVIA Centaur/XP и ADVIA Centaur/CP Характеристики метода</p> <ul style="list-style-type: none"> • Одно-стадийное хемилюминесцентное иммуноисследование с использованием моноклональных антител (принцип «сэндвича») • Источник образца: сыворотка или плазма (гепарин, EDTA) • Объем образца: 100 мкл • Время до результата: 26 мин (CP версия)/ 29 мин (Centaur/XP версия) • Диапазон измерения: 0.02-75.00 нг/мл • Функциональная чувствительность: 0.05 нг/мл • Аналитическая чувствительность: < 0.02 нг/мл 	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущий уровень резистентности микроорганизмов требует критического снижения случаев необоснованного применения антибактериальных препаратов и сокращения общей продолжительности антибактериальной терапии. Контролируемые клинические исследования, проведенные в последние годы, подтвердили высокую эффективность использования теста на прокальцитонин в отношении уменьшения случаев необоснованного назначения и сокращения сроков проведения антибактериальной терапии. Значительно возросший в последние годы объем публикаций, посвященный вопросам использования теста на прокальцитонин, позволяет говорить о формировании более рациональных, персонализированных подходов к проведению антибактериальной терапии.

Благодаря определению уровня прокальцитонина возможно добиться существенного снижения частоты проведения эмпирической антибактериальной терапии в ситуациях низкого риска (бронхиты, обострения ХОБЛ). В более тяжелых клинических ситуациях (пневмония, сепсис) мониторинг концентрации прокальцитонина позволяет сократить сроки проведения антибактериальной терапии. Внедрение теста на прокальцитонин в алгоритмы СКАТ имеет потенциал для улучшения диагностики и лечения пациентов с респираторными заболеваниями и сепсисом, очень перспективно для решения проблемы устойчивости бактерий к антибиотикам и обеспечивает переход от стандартизированной медицинской помощи к индивидуальному подходу к лечению.

Прокальцитонин может использоваться для оценки бактериальной ко-инфекции при COVID-19 и выявлении пациентов высокого риска. Большинство пациентов с легким течением COVID-19 имеют низкие концентрации прокальцитонина <0.25 мкг/л. Мониторинг концентрации прокальцитонина для выявления вторичной бактериальной инфекции в течение госпитализации.

Мониторинг концентрации прокальцитонина в период госпитализации позволяет своевременно выявить присоединение бактериальной инфекции и прогрессирование тяжести заболевания с исходом в сепсис и септический шок.

Таким образом, более широкое внедрение в клиническую практику мониторинга концентрации прокальцитонина позволит улучшить диагностику бактериальных инфекций, даст возможность контролировать эффективность проводимой терапии, а также принимать решения относительно прекращения антибактериальной терапии. То, что объем применения антибактериальных препаратов можно безопасно уменьшать, используя стратегию рациональной антибиотикотерапии, основываясь на уровне прокальцитонина, без негативного влияния на исход подкрепляется убедительной доказательной базой (более 10000 пациентов, участвовавших в рандомизированных клинических исследованиях).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kuhn F, Bassetti S, Sprenger M, Bachli E, Sigrist T, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in “real life”: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med.* 2012;172(9):715–22.
2. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina MJ, Batham S, Barer MR, Nicholson KG, Brightling CE. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest.* 2011;139(6):1410–8.
3. Balk RA, Kadri SS, Cao Z, Robinson SB, Lipkin C, Bozzette SA. Effect of procalcitonin testing on healthcare utilization and costs in critically ill patients in the United States. *Chest.* 2017;151(1):23–33
4. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Feb 6. 375(9713):463-74
5. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Periat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008;168(18):2000–7. discussion 2007–8.
6. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Welte T. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J.* 2010;36(3): 601–7
7. Charles et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care* 2009; 13 (2) R3. doi: 10.1186/cc7751. Epub 2009 Mar 16.
8. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections—hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135(31–32):451–60
9. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF, Porsbjerg C, Knudsen JD, Jensen JU. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1381–9.
10. de Jong E., van Oers J.A., Beishuizen A., Vos P., Vermeijden W.J., Haas L.E., 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*, 16 (7), pp. 819-827
11. Dubos F, Korezowski B, Aygun DA et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.*2008; 162(9):1157-1163
12. F. Stüber, University Bonn, Lecture at ISCEM, Brussels 2001
13. Fung AW, Beriault D, Diamandis EP, Burnham CD, Dorman T, Downing M, Hayden J, Langford B. The Role of Procalcitonin in Diagnosis of Sepsis and Antibiotic Stewardship: Opportunities and Challenges. *Clin Chem.* 2017 Sep;63(9):1436-1441. doi: 10.1373/clinchem.2017.272294
14. Huang C et al: *Lancet* 2020; 395: 497–506; Guan W. et al., *NEJM* 28 Feb 2020; Zhou et al., *Lancet* , March 9, 2020; Chen N. et al., *Lancet* 2020; 395: 507–13; Xiao-Wei Xu. et al., *BMJ*; London 2020, 368
15. Hunziker S, Hugle T, Schuchardt K, Groeschl I, Schuetz P, Mueller B, Dick W, Eriksson U, Trampuz A. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg.* 2010;92(1):138–48
16. Kopterides P et al. *Crit Care Med* 2010,38 (11): 2229-41
17. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.*2003; 144(12):5578-5584
18. Lippi G. & Plebani M., *Clin Chim Acta* 2020, March 4; IFCC 2020, 6th April; CDC 2020
19. Long W, Li LJ, Huang GZ, Zhang XM, Zhang YC, Tang JG, Zhang Y, Lu G. 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.
20. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med.* 2014;21(2):171–179.
21. Manzano S, Bailey B, Gervais A, et al. Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child.* 2011;96(5):440–446.
22. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiol. Res.* 2000. 49 (Suppl. 1):57-61
23. Meisner M, Dresden-Neustadt SK. UNI-MED. Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Analysis. 1st

edition. 2010

24. Meisner M. Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Diagnosis, UNI-MED, Bremen 2010
25. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *New Engl J Med.* 2014;371(17):1619–28.
26. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2003. 310 p.
27. Schuetz P et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010, 8 (5): 575-87
28. Schuetz P, Balk R, Briel M, Kutz A, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Kristoffersen KB, Wei L, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(4):583–92
29. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Luyt CE, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, 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.
30. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R et al., ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Sep 9;302(10):1059-66
31. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9(9), CD007498.
32. Schuetz P., Wirz Ya., Christ-Crain M. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases.* 2017; Volume 18, No. 1, p95–107
33. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1996–2003
34. Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *New Engl J Med.* 2000;343(26):1917–24
35. Yo CH, Hsieh PS, Lee SH, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2012;60(5):591–600. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.05.027.
36. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. — М.: ПедиатрЪ;2017. — 320 с.
37. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. Пособие для врачей. Изд-во НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, М.-2008, 74 С.
38. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 5, 08.04.2020г. – 99с.