



Абельская И.С., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф. ✉, Козаченко М.Г., Трунова Н.А.,
Мельникова В.В., Конончук С.Н., Жуковская О.Ю.

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Прокальцитонин: использование в качестве биомаркера для диагностики и определения показаний к антибактериальной терапии. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Абельская И.С., Галицкая С.С. – концепция и дизайн исследования; Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г.,
Трунова Н.А., Мельникова В.В. – обзор литературы; Конончук С.Н., Жуковская О.Ю. – редактирование.

Подана: 31.08.2022

Принята: 11.10.2022

Контакты: kachanka.elena@mail.ru

Резюме

Прокальцитонин (ПКТ) является биомаркером, который широко используется в настоящее время для оценки риска возникновения бактериальной инфекции и дальнейшего прогрессирования заболевания. Для отдельных групп пациентов, а именно пациентов с бактериальным сепсисом, инфекцией нижних дыхательных путей, включая внебольничную пневмонию, обострения ХОБЛ, знание уровня прокальцитонина является определяющим моментом для принятия решения о назначении или отмене антибактериальной терапии. Определение уровня ПКТ особенно важно в условиях пандемии, вызванной коронавирусом COVID-19, для оценки возможного развития у больных COVID-19 вторичной бактериальной инфекции. По данным ряда авторов, около 70% пациентов с COVID-19 получают антибиотики, как правило, без показаний. Прокальцитонин в данной ситуации может помочь оценить состояние пациентов и скорректировать антибиотикотерапию. Он необходим при мониторинге состояния и составлении руководства по продолжительности лечения. Как правило, если у пациента высокий уровень ПКТ и коинфекция подтверждена, крайне важно за сутки снизить уровень ПКТ примерно на 50%. Если такого снижения не происходит, это означает, что антибиотикотерапия неэффективна. Если уровень ПКТ снижается – лечение действенное и правильное. Таким образом, ПКТ является необходимым маркером для руководства по назначению антибиотикотерапии и может помочь в принятии решения о снижении или отмене назначения антибиотиков.

Ключевые слова: прокальцитонин, антибактериальная терапия, сепсис, коронавирус, нижние дыхательные пути

Abelskaya I., Galitskaya S., Kachanka E. ✉, Kozachenko M., Trunova N., Melnikova V., Kononchuk S., Zhukovskaya O.

Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

Procalcitonin: Use as a Biomarker for Diagnosis and Indications for Antibiotic Therapy. A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Abelskaya I., Galitskaya S. – study concept and design; Kachanka E., Kozachenko M., Trunova N., Melnikova V. – literature review; Kononchuk S., Zhukovskaya O. – editing.

Submitted: 31.08.2022

Accepted: 11.10.2022

Contacts: kachanka.elena@mail.ru

Abstract

Procalcitonin (PCT) is a biomarker that is currently widely used for assessing the risk of bacterial infection and further disease progression. For some groups of patients, namely patients with bacterial sepsis, patients with community-acquired pneumonia, and those with exacerbation of COPD, the knowledge of procalcitonin level is the determining factor in deciding whether to prescribe or discontinue antibiotic therapy. Determining the level of PCT is especially important in the context of a pandemic caused by the COVID-19 coronavirus for assessing the possible development of secondary bacterial infection in patients with COVID-19. As reported by several authors, about 70% of patients with COVID-19 are given antibiotics, commonly without indications. Procalcitonin in this situation is helpful in evaluating patient status and adjusting antibiotic therapy. Its use is required while patient status monitoring and setting up treatment duration guidelines. As a general rule, if a patient has a high PCT level, and if co-infected, it is extremely important to reduce the PCT level by about 50% per day. If no such decrease occurs, this means that antibiotic therapy is ineffective. If PCT level is decreasing, then it means that the treatment is effective and correct. Thus, PCT is an important marker to guide prescribing of antibiotic therapy and may help in deciding whether to reduce or withdraw an antibiotic prescription.

Keywords: procalcitonin, antibiotic therapy, sepsis, coronavirus, lower mental pathways

Прокальцитонин (ПКТ) – это пептид, измеряемый в сыворотке крови, уровень которого повышается в ответ на бактериальную инфекцию. В многочисленных исследованиях изучалась безопасность и эффективность использования ПКТ в качестве биомаркера для принятия решения о начале или прекращении антибактериальной терапии в самых разных ситуациях, а тесты на ПКТ были одобрены Федеральным управлением по лекарственным средствам (FDA) в США для использования как при сепсисе, так и при инфекциях дыхательных путей. Прокальцитонин (ПКТ) представляет собой полипептид из 116 аминокислот, продуцируемый в состоянии здоровья

мозговыми С-клетками щитовидной железы. Это прогормон, который метаболизируется с образованием 32-аминокислотного гормона кальцитонина, который, в свою очередь, играет роль в гомеостазе кальция благодаря его действию на остеокласты в кости [1]. У здоровых людей уровень ПКТ практически не определяется, но в 1990-х гг. серия исследований показала, что уровни ПКТ в крови при сепсисе сильно повышаются [2]. Само по себе это не было бы чем-то особенным: неспецифические маркеры воспаления, включая белки острой фазы, в частности С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышенное количество лейкоцитов и их дифференциация, хорошо известны и широко используются в клинической практике для помощи в диагностике и лечении инфекции. Однако эти реагенты острой фазы повышаются без разбора в ответ на любое воспаление, включая бактериальную инфекцию, а также тяжелые ожоги, панкреатит, вирусную инфекцию и аутоиммунные процессы. Поэтому они обладают ограниченной специфичностью при определении наличия или отсутствия бактериальной инфекции и при принятии последующих решений относительно терапии антибиотиками. Было обнаружено, что при сепсисе ПКТ высвобождается из печени [3] и мононуклеарных клеток периферической крови [4] (рост в ответ на сепсис также наблюдается у пациентов после тиреоидэктомии [5], что указывает на экстратироидную продукцию ПКТ при воспалительной реакции). Было показано, что уровни ПКТ повышаются в ответ как на инъекцию эндотоксина здоровым добровольцам [6], так и на введение цитокинов (фактора некроза опухоли TNF- α и интерлейкина IL-6) *in vivo* и *in vitro* [4]. Уровни повышаются через 3–6 часов после первоначального воздействия, а затем снижаются с периодом полураспада около 1 дня.

В статье, опубликованной в 1993 г., исследовались уровни ПКТ при сепсисе и других воспалительных заболеваниях в педиатрической популяции [2]. В этом исследовании было показано, что уровни ПКТ сильно повышены при сепсисе, но находятся в пределах (или чуть выше) нормального диапазона при вирусных инфекциях или бактериальной колонизации без инфекции. Уровень ПКТ снизился в ответ на терапию антибиотиками. Это привело к гипотезе о том, что ПКТ можно использовать в качестве биомаркера бактериальной инфекции, что позволяет отличить инфекцию от колонизации. С тех пор в многочисленных дальнейших исследованиях ПКТ изучали как биомаркер бактериальной инфекции, причем в нескольких исследованиях было обнаружено, что он ведет себя как маркер острой фазы с более высокой чувствительностью и специфичностью в отношении бактериальной инфекции, чем обычные лабораторные тесты [2, 7–9]. Он был исследован в отношении широкого спектра инфекционных состояний, включая сепсис [10], инфекции верхних и нижних дыхательных путей [11], бактериальный менингит [12] и инфекции в области хирургического вмешательства [13]. Метаанализ 12 исследований, сравнивающих диагностическую точность ПКТ при бактериальной инфекции с СРБ у стационарных пациентов, показал, что ПКТ более чувствителен (88 против 75%) и специфичен (81 против 67%), чем СРБ, для дифференциации бактериальных инфекций от неинфекционных причин воспаления [9].

В принципе, чувствительный к бактериальной инфекции биомаркер, специфичный для бактериальной инфекции, может использоваться для принятия решения относительно терапии антибиотиками и ее безопасного завершения. Ненужное использование антибиотиков признано широко распространенной проблемой:

в исследовании 30% назначений антибиотиков в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в США были сочтены ненужными, а при острых респираторных заболеваниях этот показатель вырос до 50% [14]. Существует множество опасений по поводу ненадлежащего использования антибиотиков, включая развитие устойчивости к противомикробным препаратам, развитие колита, связанного с *Clostridium difficile*. Это привело к концепции антибактериальной терапии под контролем прокальцитонина, которая основана на наблюдениях за уровнем ПКТ в сыворотке, который повышается в ответ на острую бактериальную инфекцию и падает при ее успешном разрешении [15].

Точные методы, с помощью которых ПКТ используется для принятия решения о назначении или завершении антибактериальной терапии, варьируют в разных исследованиях, но принципы остаются теми же. Вместо определенной продолжительности антибактериальной терапии рекомендуется прекратить терапию антибиотиками, когда прокальцитонин падает на заранее определенное количество единиц (обычно на 50–80% [16]) или ниже определенного порогового уровня (обычно <0,25–0,5 мкг/л). Целью этого является сокращение продолжительности приема антибиотиков, что ведет к снижению развития устойчивости к противомикробным препаратам, сокращению срока пребывания в стационаре и сокращению финансовых затрат. Первоначально многие из исследований проводились в условиях отделений интенсивной терапии [17], но использование ПКТ в качестве маркера для диагностики бактериальной инфекции и определения курса антибактериальной терапии с тех пор распространилось на различные состояния как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. В июне 2016 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование теста на прокальцитонин в целях решения вопроса о необходимости проведения антибактериальной терапии при сепсисе. В 2017 г. тест получил одобрение FDA при принятии решения о начале или прекращении антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (включая внебольничную пневмонию и обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)). Как правило, заболевания нижних дыхательных путей проявляются следующими симптомами: кашель, одышка, боль в груди и гипертермия. Но, например, ухудшение одышки и кашля у пациента с ХОБЛ может быть связано как с бактериальной инфекцией, приводящей к обострению, так и с вирусной инфекцией, неинфекционным воспалением дыхательных путей или прогрессированием заболевания. Следовательно, биомаркер, который может точно и надежно отличить бактериальную инфекцию от других состояний, будет полезен при начальном этапе и постоянном ведении этих пациентов. Пневмония является ведущей инфекционной причиной смертности во всем мире и частой причиной обращения в службы первичной и неотложной помощи. В недавнем исследовании, посвященном внебольничной пневмонии, требующей госпитализации (только для взрослых) в США, патоген не был обнаружен в большинстве случаев (62%) [18], несмотря на обширные микробиологические исследования. Вирусные инфекции, включая метапневмовирус и грипп, могут вызывать пневмонию и потребовать специфического лечения, а не антибиотиков, а неинфекционные патологии, такие как злокачественные новообразования и застойная сердечная недостаточность, также могут имитировать симптомы пневмонии. Поэтому существует значительный интерес к ПКТ как к маркеру, который используется как для диагностики, так и для определения продолжения

антибактериальной терапии. Данные свидетельствуют о том, что ПКТ может быть полезным биомаркером при назначении и применении антибиотиков при пневмонии. Christ-Crain et al. [19] провели рандомизированное контролируемое исследование с участием пациентов с подозрением на внебольничную пневмонию, поступивших в отделение неотложной помощи ($n=302$). 151 пациент проходил лечение по алгоритму, основанному на измерении уровня ПКТ, а именно: $\text{ПКТ} < 0,1$ мкг/л – применение антибиотиков категорически не рекомендуется, $\text{ПКТ} < 0,25$ мкг/л – не рекомендуется, $\text{ПКТ} > 0,25$ мкг/л – поощряется, $\text{ПКТ} > 0,5$ мкг/л – настоятельно рекомендуется. Рекомендации по прокальцитонину снизили общее воздействие антибиотиков и продолжительность антибактериальной терапии (5 дней по сравнению с 12 днями). Brielet et al. [20] провели рандомизированное многоцентровое исследование с участием 458 пациентов, которым, по мнению лечащего врача, требовались антибиотики. Затем эти пациенты были рандомизированы на 2 группы: первая группа – пациенты, которые проходили терапию под контролем ПКТ (антибиотики категорически не рекомендуются, если $\text{ПКТ} \leq 0,1$ мкг/л, или поощряются, если $\text{ПКТ} > 0,25$ мкг/л), и вторая группа – пациенты, которые получали антибактериальную терапию согласно стандартному подходу. В первой группе общая частота назначения антибиотиков была на 72% ниже и в среднем продолжительность терапии также была на 1 день короче. Нежелательные явления были идентичны для обеих групп.

Метаанализ относительно антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей [21], опубликованный в начале 2018 г., включал 26 исследований из 12 стран по целому ряду состояний, включая внебольничную пневмонию, внутрибольничную пневмонию, вентиляторассоциированную пневмонию, обострения ХОБЛ и бронхита. В целом этот метаанализ показал, что использование ПКТ-ориентированной антибактериальной терапии у пациентов с острыми респираторными инфекциями снижает воздействие антибиотиков и побочные эффекты, а также улучшает выживаемость. Использование ПКТ было связано со снижением употребления антибиотиков на 2,4 дня (5,7 против 8,1 дня, $p < 0,001$) и более низким риском побочных эффектов, связанных с антибиотиками (16,3 против 22,1%, $p < 0,001$).

В связи с диагностической трудностью отличить вызванные вирусами острые обострения ХОБЛ от обострений, вызванных бактериальной инфекцией, на практике бывает достаточно сложно. Существует вероятность ненужного использования антибиотиков в этой группе пациентов. Надежный маркер бактериальной инфекции мог бы определять пациентов, которым антибиотики были бы полезны, а также продолжительность их использования. Здесь необходимо выделить ключевые исследования, посвященные изучению использования ПКТ для принятия решения о начале и прекращении приема антибиотиков у пациентов с обострением ХОБЛ. Доказательства в пользу терапии под контролем ПКТ были получены в ходе рандомизированного контролируемого исследования, проведенного Штольцетом и соавторами [23]. Это исследование с участием 208 стационарных пациентов с ХОБЛ показало, что использование ПКТ снижает количество прописываемых антибиотиков и их воздействие. С тех пор было проведено множество аналогичных исследований, и в конце 2017 г. был опубликован метаанализ протоколов на основе ПКТ для сравнения использования антибиотиков со стандартным лечением при обострении ХОБЛ [24], включая 1062 пациента в 8 исследованиях. Этот метаанализ показал, что протоколы на основе ПКТ сокращают использование антибиотиков, не оказывая

отрицательного влияния на клинические результаты, измеряемые неэффективностью лечения, продолжительностью пребывания в больнице, частотой рецидивов и смертностью. Однако авторы признали ограниченность имеющихся доказательств, небольшой общий размер исследования и низкую частоту событий.

На практике, чтобы отличить простой парапневмонический выпот от сложного выпота или эмпиемы, требующей дренирования плевры, необходима инвазивная процедура для получения образца жидкости [27]. Подтвержденная плевральная инфекция обычно лечится длительным курсом антибиотиков. Следовательно, это та область, где биомаркеры, способные отличить плевральную инфекцию от неинфицированных выпотов и определять продолжительность последующей антибактериальной терапии, могут быть потенциально полезными. В ряде исследований изучалась ценность сывороточного ПКТ для дифференциации плевральной инфекции от неинфекционных причин плеврального выпота. Совсем недавно был опубликован метаанализ 14 исследований с участием в общей сложности 1320 пациентов (463 пациента с плевральной инфекцией, 857 пациентов составили группу контроля) [29]. В этом исследовании рассматривался как сывороточный, так и плевральный ПКТ в диагностике парапневмонической плевральной инфекции. Опять же, уровни ПКТ в сыворотке были значительно выше у пациентов с парапневмоническим плевральным выпотом по сравнению со злокачественными, туберкулезными или трансудативными выпотами, а ПКТ в сыворотке оказался более чувствительным и специфическим маркером, чем ПКТ в плевральной полости (чувствительность 0,78 против 0,62, специфичность 0,74 против 0,71) [27]. Любое повышение ПКТ можно с уверенностью отнести к одной только пневмонии, и поэтому этот метаанализ не дает доказательств использования ПКТ для различения пневмонии с ассоциированным простым парапневмоническим выпотом и истинной плевральной инфекцией. ПКТ в сыворотке крови, позволяющий отличить плевральную инфекцию от других причин плеврального выпота, ограничен, и в текущих руководствах нет рекомендаций по использованию ПКТ для диагностики или лечения плевральной инфекции [27].

Бронхоэктатическая болезнь – это хроническое заболевание легких, характеризующееся фиксированными расширенными бронхами, ведущими к нарушению выведения мокроты, и предрасположенностью к хроническим или рецидивирующим инфекциям нижних дыхательных путей. Пациенты, как правило, поступают с хроническим кашлем и рецидивирующими инфекционными обострениями, которые распознаются по увеличению объема и гнояности мокроты. Учитывая риск резистентных микроорганизмов, обострения могут потребовать приема антибиотиков внутривенно [30], что связано с высокими затратами на здравоохранение и негативным воздействием на пациентов. Инфекционное обострение обычно диагностируется клинически на основании субъективных и объективных данных; однако отличить острую инфекцию от хронического продуктивного кашля на исходном уровне может быть непросто. Таким образом, сывороточный биомаркер, позволяющий точно предсказать острое инфекционное обострение, требующее антибактериальной терапии, может оказаться полезным при ведении таких пациентов.

Единственное исследование, которое удалось найти для изучения ПКТ при бронхоэктазах, было наблюдательным. У 38 стационарных и 63 амбулаторных пациентов с установленными бронхоэктазами [31] проводили сравнение уровня ПКТ с тяжестью симптомов, применением антибиотиков и другими воспалительными маркерами.

У амбулаторных пациентов уровни ПКТ обычно были низкими (средняя концентрация 0,030 мкг/л). Однако уровни также были низкими у пациентов, поступивших для внутривенной антибиотикотерапии, при этом большинство из них имели уровни <0,1 мкг/л (в среднем 0,055 мкг/л). Кроме того, у пациентов, поступивших для внутривенного введения антибиотиков, не было значительного изменения ПКТ в сыворотке между 0, 5 и 10-м днями лечения. Предложенное объяснение отсутствия повышения ПКТ заключалось в том, что инфекция и воспаление при бронхоэктазах в основном ограничиваются просветом дыхательных путей, в то время как ПКТ ведет себя как показатель системной инфекции. Авторы пришли к выводу, что ПКТ вряд ли сможет помочь в лечении инфекционного обострения бронхоэктазов и что нет рекомендаций по использованию ПКТ в недавнем Европейском респираторном обществе (ERS) [32] или Британском торакальном обществе (BTS) [30].

В международных рекомендациях по лечению сепсиса и септического шока 2021 г. говорится, что ПКТ может использоваться для решения вопроса о сокращении или прекращении сроков антибактериальной терапии при сепсисе и септическом шоке [36], при этом признается, что это «слабая рекомендация» с низким качеством доказательной базы и что биомаркеры никогда не должны использоваться изолированно для принятия решения о начале или прекращении приема антибиотиков. Что касается пневмонии, то в рекомендациях Общества инфекционных болезней Америки / Американского торакального общества (IDSA/ATS) 2007 г. по внебольничной пневмонии [37] не упоминается ПКТ, в то время как в рекомендациях IDSA/ATS 2016 г. по ведению взрослых в больничных условиях [38] рекомендуется пациентам с подозрением на нозокомиальную пневмонию / вентиляторассоциированную пневмонию использовать только клинические критерии, а не сывороточный ПКТ плюс клинические критерии, чтобы решить, следует ли начинать антибактериальную терапию. Международные рекомендации ERS/ESICM/ESCMID/ALAT по ведению госпитальной пневмонии и пневмонии, связанной с аппаратом искусственной вентиляции легких, в некоторой степени поддерживают использование ПКТ [38]; хотя рутинное измерение серийного ПКТ, когда ожидаемая продолжительность приема антибиотиков составляет 7–8 дней, не рекомендуется. Рекомендовано измерять серийный ПКТ в конкретных клинических обстоятельствах (например, при инфекции, вызванной высокорезистентными патогенами, у пациентов с тяжелым иммунодефицитом или изначально неподходящей антибактериальной терапией) в целях сокращения продолжительности лечения антибиотиками. В Великобритании Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации (NICE) проанализировал доказательства того, что ПКТ помогает принимать решение о продолжительности антибактериальной терапии при сепсисе и других бактериальных инфекциях, включая бактериальные инфекции нижних дыхательных путей.

В рекомендациях ERS/ATS по ведению обострений ХОБЛ от 2017 г. [40] не упоминается ПКТ, только отмечается, что «идентификация биомаркеров бактериальной инфекции может позволить более точно выбрать группу пациентов, которая окончательно требует лечения антибиотиками». В руководствах BTS [30] и ERS 2017 г. [32] по ведению бронхоэктазов у взрослых нет никаких ссылок на использование ПКТ для лечения этого состояния. Аналогичным образом руководство Великобритании по лечению плевральной инфекции от 2010 г. не упоминает о его использовании [27].



В настоящее время недостаточно доказательств для поддержки ПКТ-ориентированной терапии при ведении пациентов с подозрением на инфекцию нижних дыхательных путей в рутинной клинической практике за пределами отделения интенсивной терапии. Хотя многие ранние исследования показали многообещающее сокращение продолжительности антибактериальной терапии или продолжительности пребывания в стационаре, они не были воспроизведены в недавних крупномасштабных исследованиях [22]. Точно так же, хотя ПКТ одобрен FDA в США, его использование не рекомендуется в подавляющем большинстве международных руководств по респираторным заболеваниям [30, 37, 38].

Существуют различные возможные причины результатов испытаний ПКТ-ориентированной терапии. Во-первых, существуют различия в используемых протоколах рекомендаций по ПКТ, в том числе о том, какое пороговое значение ПКТ должно указывать на принятие решения о начале или прекращении антибактериальной терапии. В некоторых испытаниях использовался диапазон пороговых значений от 0,25 мкг/л до 1,0 мкг/л в качестве порогового значения для принятия решения о начале приема антибиотиков [21]. Пороговое значение 0,25 мкг/л наиболее широко используется в учреждениях первичной или неотложной медицинской помощи, а 0,5 мкг/л чаще применяется в качестве порогового значения у пациентов в отделениях интенсивной терапии. Во-вторых, существуют значительные различия в том, насколько строго соблюдался протокол под контролем ПКТ при лечении у постели пациента. В метаанализе 2018 г. [8] приверженность политике в отношении приема антибиотиков под контролем ПКТ варьировала от 44 до 100%. Ограниченное соблюдение рекомендаций ПКТ было признано проблемой в недавнем исследовании Huang et al. [22], которое не продемонстрировало снижение применения антибиотиков при определении ПКТ. Отсутствие опыта или уверенности в использовании уровней ПКТ лечащими врачами было предложено в качестве причины такой ограниченной приверженности [41]. Клиницисты должны уравновесить конкурирующие интересы, чтобы обеспечить безопасное лечение пациентов, учитывая как инициативы по контролю над противомикробными препаратами, с одной стороны, так и текущие рекомендации по сепсису [36] с большим упором на своевременное начало противомикробной терапии – с другой. Это имеет важные последствия при рассмотрении вопроса о внедрении протокола ПКТ-ориентированной терапии в повседневную клиническую практику: если врачи, участвующие в исследовании, неохотно принимали решения относительно терапии антибиотиками по результатам одного анализа крови, врачи, работающие в клинических условиях, вероятно, будут иметь аналогичные отговорки, по крайней мере, пока не произойдет знакомство и не накопится опыт работы с биомаркером. В-третьих, еще одна потенциальная причина недостаточной эффективности ПКТ-ориентированной терапии в более поздних испытаниях может заключаться в повышении осведомленности об опасностях устойчивости к противомикробным препаратам, что ведет к улучшению рационального использования антибиотиков в повседневной клинической помощи. По мере того как осознание необходимости более тщательного назначения антибиотиков становится все более распространенным, степень, в которой биомаркер может улучшить ситуацию, выходящую за рамки стандартной практики, уменьшается.

Итак, когда и вообще стоит ли врачам использовать ПКТ для принятия решения о применении антибиотиков? С учетом текущих международных руководств нет

никаких рекомендаций по его использованию для лечения обострений хронических заболеваний легких, включая ХОБЛ, идиопатический фиброз легких или бронхоэктазы. Его применение также не рекомендуется в последних американских (ATS) или британских (BTS) рекомендациях по лечению простой внебольничной пневмонии, хотя следует отметить, что этим рекомендациям уже несколько лет. Одна из ситуаций, когда измерение ПКТ поддерживается международными руководящими принципами, заключается в помощи в принятии решения о продолжительности антибактериальной терапии при сложной внутрибольничной пневмонии или пневмонии, связанной с аппаратом искусственной вентиляции легких [38], когда только клинической оценки и обычного анализа крови может быть недостаточно; в этом контексте мы порекомендовали бы мониторинг ПКТ в динамике. Основываясь на имеющихся данных и текущих рекомендациях, считается, что роль ПКТ заслуживает внимания в качестве дополнительного объективного инструмента для определения продолжительности антибактериальной терапии при сложных респираторных инфекциях наряду с клинической оценкой. Консенсус текущих данных демонстрирует ограничения сыровороточного ПКТ, когда он используется изолированно для принятия этих решений. Наиболее важно то, что результаты этих испытаний и руководящие принципы подчеркивают важность тщательной клинической оценки любого пациента и неукоснительного соблюдения правил надлежащего назначения антибиотиков во всех ситуациях – это основные принципы соответствующей медицинской практики, которые ни один анализ крови никогда не должен заменять.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Becker KL, Nylen ES, White JC. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1512–1525.
2. Assicot M, Gendrel D, Carsin H. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515–518.
3. Nijsten MW, Olinga P, The TH. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* 2000;28:458–461.
4. Oberholzer M, Stonans I, Russwurm S. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med.* 1999;134:49–55.
5. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med.* 1999;25:1031.
6. Dandona P, Nix D, Wilson MF. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1605–1608.
7. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:396–402.
8. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426–435.
9. Simon L, Gauvin F, Amre DK. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: asystematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206–217.
10. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomao R. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD010959.
11. Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy in acute upper and lower respiratory tract infections. *JAMA.* 2018;319:925–926.
12. Wei TT, Hu ZD, Qin BD. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3079.
13. Aljabri Y, Manca A, Ryan J. Value of procalcitonin as a marker of surgical site infection following spinal surgery. *Surgeon.* 2019;17:97–101.
14. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among us ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA.* 2016;315:1864–1873.
15. Charles PE, Tinel C, Barbar S. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care.* 2009;13:R38.
16. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819–827.
17. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463–474.
18. Jain S, Self WH, Wunderink RG. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *NEngl J Med.* 2015;373:415–427.
19. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:84–93.

20. Briel M, Schuetz P, Mueller B. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008;168:2000–2008.
21. Schuetz P, Wirz Y, Sager R. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95–107.
22. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2018;379:236–249.
23. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9–19.
24. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160073.
25. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1381–1389.
26. Daniels JMA, Schoorl M, Snijders D. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2010;138:1108–1115.
27. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(suppl. 2):ii41–ii53.
28. McCann FJ, Chapman SJ, Yu WC. Ability of procalcitonin to discriminate infection from non-infective inflammation using two pleural disease settings. *PLoS One.* 2012;7:e49894.
29. He C, Wang B, Li D. Performance of procalcitonin in diagnosing parapneumonic pleural effusions: A clinical study and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7829.
30. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax.* 2019;74:1–69.
31. Loebinger MR, Shoemark A, Berry M. Procalcitonin in stable and unstable patients with bronchiectasis. *Chron Respir Dis.* 2008;5:155–160.
32. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50:1700629.
33. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med.* 1990;88:396–404.
34. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci.* 2013;10:903–907.
35. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:265–275.
36. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–377.
37. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl. 2):S27–S72.
38. Torres A, Niederman MS, Chastre J. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European. *Eur Respir J.* 2017;50:1700582.
39. National Institute for Health and Care Excellence. *Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis* (ADVIA Centaur BRAHMS PCT assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor assay, Elecsys BRAHMS PCT assay, LIAISON BRAHMS PCT assay and VIDAS BRAHMS PCT assay). Diagnostics guidance [DG18]. 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg18>.
40. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2017;49:1600791.
41. Mathioudakis AG, Vestbo J. Was the implementation strategy of the ProACT trial adequately proactive? *Breathe.* 2019;15:77–80.