



SPECIAL REPORT



AACC Guidance Document on the Clinical Use of Procalcitonin

Allison B. Chambliss ^{a,†} Khushbu Patel,^{b,†} Jessica M. Colón-Franco,^c Joshua Hayden,^d Sophie E. Katz,^e Emi Minejima,^f and Alison Woodworth^{g,*}

Руководство ААСС по клиническому использованию прокальцитонина

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2025 год*

a Кафедра патологии и лабораторной медицины, Калифорнийский университет, Лос-Анджелес, Лос-Анджелес, Калифорния, США;

b Кафедра патологии и лабораторной медицины, Детская больница Филадельфии, Филадельфия, Пенсильвания, США;

c Кафедра лабораторной медицины, Клиника Кливленда, Кливленд, Огайо, США;

d Кафедра лабораторий, Norton Healthcare, Луисвилл, Кентукки, США;

e Отделение инфекционных заболеваний, Кафедра педиатрии, Медицинский центр Университета Вандербильта, Нэшвилл, Теннесси, США;

f Кафедра клинической фармации, Фармацевтическая школа Университета Южной Калифорнии, Лос-Анджелес, Калифорния, США;

g Кафедра патологии и лабораторной медицины, Медицинский центр Университета Кентукки, Лексингтон, Кентукки, США.

© American Association for Clinical Chemistry 2023.



Аннотация: Прокальцитонин (ПКТ), пептидный предшественник гормона кальцитонина, является биомаркером, концентрация которого в сыворотке повышается в ответ на системное воспаление, вызванное бактериальной инфекцией и сепсисом. Клиническое внедрение ПКТ в США только недавно набрало обороты с ростом числа одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами анализов и расширением показаний к применению. Существует интерес к использованию ПКТ в качестве предиктора результатов, а также инструмента управления антибиотикотерапией. Однако ПКТ имеет ограничения по специфичности, и выводы относительно его полезности неоднозначны. Кроме того, отсутствует консенсус относительно надлежащего времени измерений и интерпретации результатов. Также отсутствует гармонизация методов для анализов ПКТ, и остаются вопросы относительно того, можно ли использовать одни и те же клинические точки принятия решений в разных методах.

Содержание: Этот документ направлен на решение ключевых вопросов, связанных с использованием ПКТ при лечении взрослых, детей и новорожденных пациентов с подозрением на сепсис и/или бактериальные инфекции, особенно респираторные инфекции. В документе рассматриваются доказательства полезности ПКТ для принятия решений о назначении антимикробной терапии и прогнозирования результатов. Кроме того, в документе обсуждаются аналитические и преаналитические соображения для анализа ПКТ и сопутствующие факторы, которые могут повлиять на интерпретацию результатов ПКТ.

Резюме: Хотя ПКТ широко изучался в различных клинических условиях, существует значительная вариабельность в дизайнах исследований и исследуемых популяциях. Доказательства в поддержку использования ПКТ для руководства по прекращению антибиотикотерапии убедительны у тяжелобольных пациентов и при некоторых инфекциях нижних дыхательных путей, но отсутствуют при других клинических сценариях, и доказательства также ограничены в педиатрической и неонатальной популяции. Интерпретация результатов ПКТ требует руководства со стороны многопрофильных групп врачей, фармацевтов и клинических лаборантов.

ВВЕДЕНИЕ

Прокальцитонин (ПКТ), предшественник гормона кальцитонина, представляет собой белок из 116 аминокислот, кодируемый геном CALC-1. Продуктом этого гена является предшественник ПКТ, который подвергается последовательному протеолитическому расщеплению с образованием ПКТ и кальцитонина (**Рисунок 1**). В нормальных физиологических условиях транскрипция гена CALC-1 происходит в нейроэндокринных клетках, в первую очередь в С-клетках щитовидной железы, и циркулирующие концентрации ПКТ не определяются. В ответ на такие стимулы, как



бактериальная инфекция и системное воспаление, продукция ПКТ активируется в многочисленных не тиреоидных клетках (адипоциты и фибробласты), неспособных перерабатывать ПКТ в кальцитонин, что приводит к его накоплению [2]. Продукция ПКТ в ответ на бактериальную инфекцию опосредована цитокинами. Интерлейкин- 1β , фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6 активируют продукцию ПКТ. Интерферон- γ , секретируемый во время вирусной инфекции, контррегулирует его экспрессию (**Рисунок 1**).

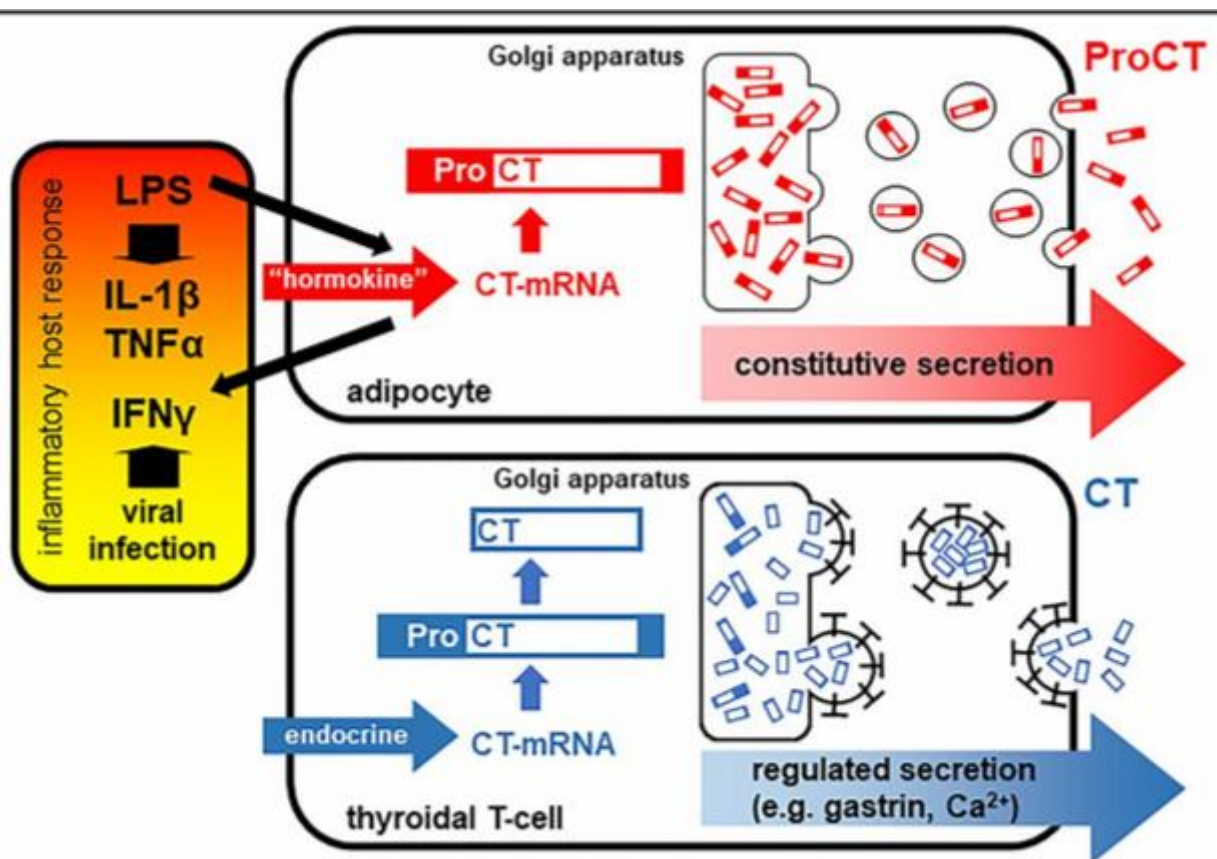


Рисунок 1. Схема пути, опосредованного цитокинами воспалительного ответа хозяина, приводящего к секреции ПКТ адипоцитами (*вверху*) по сравнению с нормальной физиологической секрецией кальцитонина из С-клеток щитовидной железы (*внизу*). Перепечатано из Linscheid P, et al. *In Vitro and In Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue*. Endocrinology. 2003; 144:5582 [1], с разрешения Oxford University Press и Endocrine Society.

Экспрессия ПКТ увеличивается в течение нескольких часов после воспалительного поражения, достигает пика примерно через 12 часов и имеет период полураспада около 24 часов (**Рисунок 2**) [4].

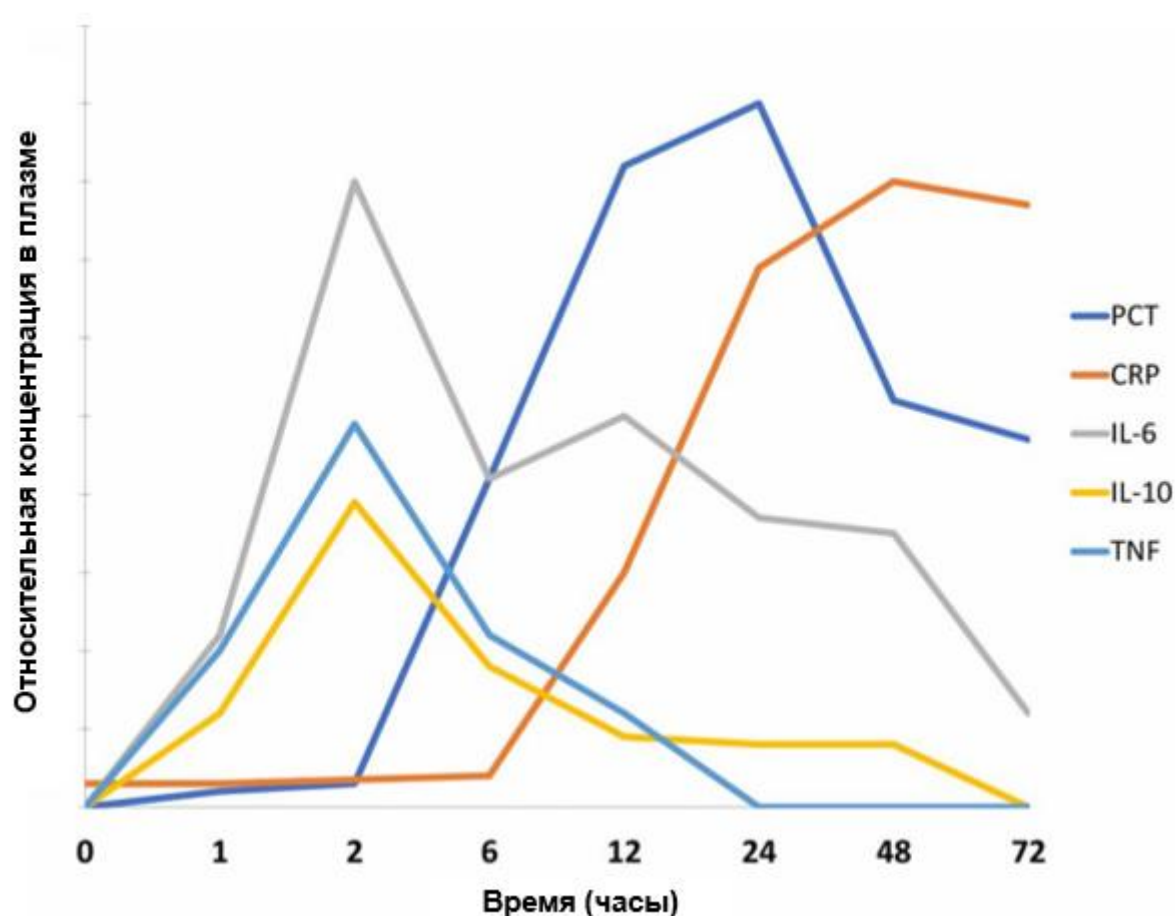


Рисунок 2. Относительная кинетическая картина экспрессии прокальцитонина при воспалительном повреждении по сравнению с другими воспалительными маркерами. Прокальцитонин увеличивается в плазме в течение 2–6 часов, достигает пика примерно через 12 часов и имеет период полураспада около 24 часов.

РСТ - прокальцитонин; СРР – цито реактивный белок; ИЛ - интерлейкин; TNF – фактор некроза опухоли. Адаптировано с разрешения Meisner [3].

Степень увеличения ПКТ коррелирует с тяжестью заболевания, тогда как снижение концентрации указывает на разрешение заболевания. Как небольшой белок (14,5 кДа), ПКТ, как полагают, выводится в основном почками. Вышеупомянутые свойства привели к использованию ПКТ как биомаркера инфекции, в частности, способного различать бактериальные и вирусные инфекции. ПКТ считался потенциально полезным в некоторых клинических условиях для помощи в диагностике сепсиса; прогнозирования тяжести заболевания и исходов, включая смертность; и руководства антибактериальной терапией, как продемонстрировано в ряде клинических исследований, на которые ссылаются в этом документе. Однако для нескольких клинических условий и групп пациентов полезность ПКТ остается неопределенной.

Хотя потребность в биомаркерах для помощи в лечении септических пациентов общепризнана, принятие ПКТ в качестве рутинного стандарта лечения не было



простым. Использование ПКТ в США не было широко распространено до недавнего времени, пока Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) не одобрило дополнительные анализы и клинические показания. Тем не менее, ПКТ широко использовался в европейских странах, где проводилось большинство первоначально опубликованных клинических исследований. На момент подготовки этого документа FDA одобрило 42 анализа ПКТ. Одобрённые показания изначально ограничивались оценкой риска прогрессирования заболевания до тяжелого сепсиса и/или септического шока среди пациентов в критическом состоянии. Совсем недавно некоторые производители анализов ПКТ также добавили кумулятивный 28-дневный риск смертности от всех причин и управление антибиотикотерапией у пациентов с респираторными заболеваниями и/или сепсисом в качестве предполагаемых применений. Факторы, препятствующие широкому использованию ПКТ, могут включать в себя отсутствие специфичности в отношении сепсиса/инфекции, общее отсутствие консенсуса относительно полезности ПКТ в различных клинических условиях и группах пациентов, а также вариабельность его интерпретации (т. е. пороговые значения, время и интервалы измерения).

Целью настоящего документа является предоставление основанных на доказательных данных рекомендаций по наилучшему использованию ПКТ в различных клинических условиях и группах пациентов для улучшения результатов лечения. Документ предназначен для клиницистов и лабораторных работников, особенно тех, кто лечит взрослых и детей с подозрением на сепсис и респираторными инфекциями (врачи/ассистенты, медсестры, фармацевты, лаборанты). Был проведен подробный обзор англоязычной литературы по исследованиям ПКТ у взрослых (≥ 100 пациентов), детей и новорожденных, чтобы ответить на следующие вопросы, касающиеся ключевых аспектов лечения пациентов с подозрением на сепсис, респираторными или определенными локализованными инфекциями под руководством ПКТ. При подготовке настоящего документа мы сосредоточились на применении одобренных FDA показаний для ПКТ как у взрослых, так и у детей:

- Можно ли использовать результаты ПКТ для принятия обоснованных решений о начале и прекращении антимикробной терапии у взрослых пациентов с сепсисом или респираторными инфекциями?
- Является ли ПКТ точным предиктором исходов (смертность, дыхательная недостаточность, шок) у взрослых?
- Можно ли использовать результаты ПКТ для принятия решений как о начале, так и прекращении антимикробной терапии у новорожденных и детей с сепсисом или респираторными инфекциями?
- Является ли ПКТ точным предиктором результатов (например, смертности, дыхательной недостаточности, шока) в педиатрической популяции?



- Когда и как часто следует измерять ПКТ? Какие пороговые значения следует использовать?
- Как следует включать ПКТ в протоколы по контролю за антимикробной терапией?
- Какие преаналитические факторы влияют на результаты ПКТ и/или их интерпретацию?
- Какие одобренные FDA методы доступны для измерения ПКТ и как их сравнивать?
- Являются ли клинические точки принятия решений (пороговые значения) сопоставимыми в анализах ПКТ?
- Каковы возможные факторы, затрудняющие интерпретацию результатов ПКТ?

1. МОЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ПКТ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ О ЛЕЧЕНИИ КАК ПРИ НАЧАЛЕ, ТАК И ПРИ ПРЕКРАЩЕНИИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ ИЛИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ?

Многочисленные мета-анализы оценили полезность ПКТ для принятия решений о начале антибиотикотерапии при сепсисе и инфекциях дыхательных путей [5–9]. Данные об использовании ПКТ для безопасного прекращения антибиотикотерапии у пациентов с сепсисом и инфекцией нижних дыхательных путей обнадеживают. У пациентов с сепсисом, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ), имеются относительно веские доказательства в поддержку использования ПКТ для сокращения продолжительности антибактериальной терапии [10–16]. Данные об использовании ПКТ у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей менее однозначны, и более поздние исследования продемонстрировали незначительную пользу ПКТ [17–20]. В этом разделе рассматриваются исследования, включавшие оценку результатов на основе использования ПКТ для принятия обоснованных решений относительно начала и прекращения антибактериальной терапии.

Начало антибиотикотерапии у тяжелобольных пациентов

Было выявлено ограниченное количество исследований, в которых рассматривалось влияние ПКТ на частоту старта антибиотикотерапии у тяжелобольных пациентов в ОИТ. *Layios et al.* внедрили протокол антибиотикотерапии под контролем ПКТ и, в частности, сообщили о частоте старта антибиотикотерапии как о результате [21]. Это РКИ с участием 5 ОИТ и 509 пациентов в целом, в котором оценивалась частота начала антибиотикотерапии, которая не была значительно снижена доступностью ПКТ по сравнению со стандартным лечением (ПКТ 62,6% по сравнению с контролем



57,7%, $P = 0,11$). Возможные объяснения отсутствия пользы включали низкий уровень (25%) результатов ПКТ, которые были $<0,25$ нг/мл, критическое состояние пациентов, которое побудило врачей отменить алгоритм лечения под контролем ПКТ, и низкий уровень (57%) начала антибиотикотерапии в контрольной группе по сравнению с предыдущими исследованиями. *Jensen et al.* также внедрили подобный протокол в многоцентровом РКИ тяжелобольных пациентов в ОИТ в Дании ($n = 1200$) [22]. В группе ПКТ уведомление о «тревожном прокальцитонине» предоставлялось, когда начальный ПКТ был ≥ 1 нг/мл для начала антибиотикотерапии или, когда последующие уровни ПКТ не снижались на 10% по сравнению с предыдущим днем для эскалации антибиотикотерапии. В этом исследовании они обнаружили, что группа ПКТ имела более длительный курс антибиотикотерапии в среднем на 2 дня [медиана ПКТ 6 дней (межквартильный размах [IQR] 3–11)] по сравнению со стандартным лечением в 4 дня (IQR 3–10). Показатели начала антибиотикотерапии были зарегистрированы только для случаев, соответствующих рекомендациям, с ПКТ ≥ 1 нг/мл, что составило 82,1% в группе ПКТ и 82,4% в группе стандартного лечения. Поскольку показатели смертности в течение 28 дней были сопоставимы между двумя группами (отношение рисков [OR] 0,98; 95% ДИ, 0,83–1,16), авторы пришли к выводу, что ПКТ не был эффективным средством для определения начала или эскалации антибактериальной терапии по сравнению со стандартными методами лечения и привел к более широкому использованию антибиотиков широкого спектра действия.

Три исследования, в которых использовался смешанный протокол начала и прекращения антибактериальной терапии под контролем ПКТ, сообщили о частоте старта антибиотикотерапии по сравнению с контрольной группой. В исследовании *PRORATA*, крупном РКИ ($n = 621$) *Bouadma et al.*, включавшем пациентов ОИТ во Франции, 28 из 307 пациентов (9%) в группе ПКТ не получали антибиотики при включении в исследование в соответствии с заранее указанным алгоритмом (ПКТ $<0,5$ нг/мл) [14]. Восемь пациентов из группы ПКТ затем продолжили получать антибиотики в течение 5 дней, и 7 из 8 пациентов выжили. Для сравнения, 15 из 314 пациентов (5%) контрольной группы не получали антибиотики при включении, и 8 из 15 пациентов продолжили получать антибиотики в течение 5 дней; 1 из 5 пациентов выжил. В противном случае частота старта антибиотикотерапии у пациентов с уровнем ПКТ, выходящим за пределы предварительно указанного диапазона, включала 65 из 307 (21%) пациентов, которым были назначены антибиотики, когда ПКТ был $<0,5$ нг/мл, и 4 из 307 (1%) пациентов, которым не назначали антибиотики, хотя ПКТ был $\geq 0,5$ нг/мл. Дополнительные сведения о результатах воздействия антибиотиков, связанные конкретно с началом антибиотикотерапии, не были извлечены из общего использования, объединяющего протокол начала и прекращения использования антибиотиков. Общая приверженность алгоритму составила 53% в группе ПКТ.



Во втором РКИ со смешанным протоколом начала и прекращения антибактериальной терапии под контролем ПКТ у пациентов ОИТ с тяжелым обострением ХОБЛ ($n = 302$), хотя не было значительной разницы в доле тех, кто получал антибиотики на исходном уровне (группа ПКТ 58% против контроля 62%, $P =$ не указано), к 1-му дню в группе ПКТ было значительно меньше пациентов, которые продолжали получать антибиотики ($P < 0,001$) [18]. В анализе подгруппы, изначально не получающей антибиотики с использованием ПКТ для руководства старта антибиотикотерапии, выявлена значительно более высокая 3-х месячная смертность по сравнению с контрольной группой (ПКТ 19/61, 31% против контроля 7/58, 12%, $P = 0,015$). Подводя итог, можно сказать, что данные о полезности ПКТ для руководства началом антибиотикотерапии у пациентов в критическом состоянии в настоящее время ограничены и не показывают преимущества в снижении случаев назначения антибиотиков.

Прекращение антибактериальной терапии у тяжелобольных пациентов

Мы рассмотрели 5 РКИ, сравнивающих длительность антибактериальной терапии под контролем ПКТ со стандартной длительностью антибиотикотерапии с размерами выборки от 110 до 1546 пациентов [10–16,23]. В целом в эти исследования было включено 3757 пациентов. Все исследования продемонстрировали длительность антибактериальной терапии под контролем ПКТ, с сокращением антибиотикотерапии примерно на 2 дня.

Основные ограничения для интерпретации исследования включали различия во времени измерений ПКТ между исследованиями и различия в пороговых значениях концентрации ПКТ, используемых для прекращения антибактериальной терапии между исследованиями. В исследовании *Hochreiter et al.* не сообщалось о частоте измерения ПКТ или времени выполнения уведомления о результатах ПКТ [15]. В других 7 исследованиях измерения ПКТ проводились при поступлении, а затем с различными интервалами времени от ежедневного до каждые 5-7 дней до выписки из ОИТ или больницы [10–14,16,23]. Абсолютные точки отсечения для прекращения использования антибиотиков составляли 0,25 нг/мл [16], 0,5 нг/мл [11–14] или 1 нг/мл [10,15,23]. Большинство исследований также допускали прекращение антибактериальной терапии на основе относительного снижения концентрации ПКТ с течением времени. Большинство исследований использовали снижение на 80–90% от пикового значения до прямого прекращения антибиотикотерапии, хотя в одном исследовании использовалось 50% снижение по сравнению с предыдущим значением [10], а в другом - 25% снижение от пиковой концентрации [15]. Только в 2 исследованиях сообщалось о времени выполнения исследования в лаборатории [14,16]. В обоих исследованиях результаты были доступны в течение 2–3 часов после забора крови [15]. В остальных 4 исследованиях измерения ПКТ проводились при регистрации, а затем с различными интервалами времени: от ежедневного до каждые 3 дней до выписки



из ОИТ или больницы [10–14,16,23]. Абсолютные точки отсечения для отмены антибиотиков составляли 0,5 нг/мл [11–14] или 1 нг/мл [10,15,23]. Большинство исследований также допускали отмену антибиотиков на основе относительного снижения концентрации ПКТ с течением времени. Только в одном исследовании сообщалось о времени выполнения исследования в лаборатории, и результаты были доступны в течение 2–3 часов после забора крови [14].

Показатели соответствия алгоритмам прекращения антибактериальной терапии на основе ПКТ также значительно различались в разных исследованиях, от 28,7% до 97%. Чаще всего медицинские работники предпочитали продолжать введение антибиотиков, несмотря на низкий уровень ПКТ. Несоблюдение рекомендаций алгоритма могло исказить результаты исследования. Однако, как отмечалось ранее, все исследования продемонстрировали значительное снижение использования антибиотиков под контролем ПКТ, а несоблюдение алгоритмов чаще приводило бы к аналогичным результатам в группах ПКТ и стандартной медицинской помощи.

В мета-анализе 2018 года *Meier et al.* описывают 523 пациента с положительными культурами крови из 13 клинических исследований, в которых пациентов случайным образом распределяли либо в группу лечения под контролем ПКТ, либо в группу стандартной помощи [24]. Средняя продолжительность антибактериальной терапии была на 2,86 дня короче в группе лечения под контролем ПКТ по сравнению с контрольной группой (95% ДИ, от -4,88 до -0,84 дня, $P = -0,006$), а смертность была схожей между группами (16,6% ПКТ против 20%, $P = 0,263$). Это исследование подчеркивает, что использование ПКТ для продолжительности антибактериальной терапии может быть безопасным и эффективным способом снижения использования антибиотиков среди пациентов с бактериемией.

Подводя итог, все оцененные исследования продемонстрировали снижение использования антибиотиков под контролем ПКТ по сравнению со стандартной продолжительностью антибактериальной терапии. Ограничения, обнаруженные в ходе исследований, включали различия в показателях соблюдения алгоритмов прекращения антибиотикотерапии, что могло ограничить пользу в определенных группах пациентов.

Другие биомаркеры, оцениваемые для руководства началом или прекращением антибиотикотерапии у пациентов в критическом состоянии

Как и ПКТ, С-реактивный белок (СРБ) является реагентом острой фазы, предварительно регулируемым в ответ на воспаление (**Рисунок 2**). Из-за более длительного периода полураспада его полезность в мониторинге антибиотиков ограничена. Несколько исследований изучали его потенциал для руководства антибактериальной терапией. Например, в РКИ в 2 ОИТ в Бразилии исследователи сравнили ПКТ и СРБ



для первичного результата продолжительности антибактериальной терапии у пациентов в критическом состоянии с тяжелым сепсисом или септическим шоком [25]. В группе ПКТ рекомендовалось прекращение антибактериальной терапии, если ПКТ падал до $<0,1$ нг/мл (если начальный ПКТ был <1 нг/мл) или если наблюдалось снижение ПКТ на 90% от пикового значения (если начальный ПКТ был >1 нг/мл). В группе СРБ прекращение антибиотикотерапии рекомендовалось, если СРБ падал до <25 мг/л (если начальный СРБ был <100 мг/л) или если СРБ снижался на 50% от пикового значения (если начальный СРБ был >100 мг/л). Из 94 пациентов, включенных в исследование, авторы обнаружили, что медианная продолжительность антибактериальной терапии была схожей между группами (медиана ПКТ 7 дней против СРБ 6 дней, $P = 0,06$), даже после поправки на тяжесть заболевания. Смертность была схожей в обеих группах (21 пациент умер в каждой группе, $P = 0,86$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что СРБ, который стоит значительно меньше, чем ПКТ, может быть таким же полезным, для руководства по прекращению антибактериальной терапии.

В настоящее время имеются ограниченные данные о полезности СРБ по сравнению с ПКТ в руководстве по началу или прекращению антибиотикотерапии в когорте тяжелобольных в различных условиях ОИТ. Кроме того, поскольку СРБ обычно является менее дорогим маркером воспаления, чем ПКТ, и может быть более доступен в клинических лабораториях, необходимы дополнительные исследования экономической эффективности, чтобы решить, является ли ПКТ более клинически выгодным маркером воспаления для руководства по началу или прекращению антибактериальной терапии у тяжелобольных пациентов.

Старт антибиотикотерапии при инфекциях дыхательных путей

Мета-анализ 2018 года, проведенный *Schuetz et al.* включал 26 РКИ, изучавших ПКТ при инфекциях дыхательных путей, из которых 13 проводились в условиях ОИТ, 11 — в отделениях неотложной помощи и 2 — в отделениях первичной медико-санитарной помощи [26]. Типы инфекций включали внебольничную пневмонию (ВП), обострение ХОБЛ, острый бронхит, внутрибольничную пневмонию и вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП). Старт антибиотикотерапии было значительно снижен в целом в группе ПКТ по сравнению с контрольной группой (70% против 85%, скорректированное отношение шансов [OR] 0,27 [0,24–0,32], $P < 0,0001$). Более низкая частота назначения антибиотиков была отмечена в отделениях первичной медицинской помощи (ПКТ 23% против контроля 63%, скорректированный OR 0,13 [0,09–0,18], $P < 0,0001$), отделениях неотложной помощи (ПКТ 69% против контроля 83%, скорректированный OR 0,49, $P < 0,0001$) и ОИТ (ПКТ 92% против контроля 99%, 0,02 [0,01–0,05], $P < 0,0001$). Частота назначения антибиотиков была аналогич-



ным образом ниже при анализе по типу инфекции для всех включенных типов инфекций, за исключением ВАП, где начало использования антибиотиков составило 100% как в группе ПКТ, так и в контрольной группе.

После публикации результатов этого мета-анализа [26] *Huang et al.* опубликовали исследование ProACT, 14-ти центровое РКИ [17], оценивающее использование ПКТ при острых инфекциях нижних дыхательных путей у 1656 взрослых пациентов в США. Это исследование исключило тяжелобольных пациентов, которым требовалась эндотрахеальная интубация или вазопрессорная поддержка. Среди пациентов, обследованных в отделении неотложной помощи, было 72,9% приверженности алгоритму ПКТ, с самой высокой приверженностью при остром бронхите (82,4%) и самой низкой при внебольничной пневмонии (39,4%). Не было никакой разницы в первичном результате длительности антибиотикотерапии в течение первых 30 дней между группой ПКТ и контрольной группой (среднее количество дней антибиотикотерапии 4,2 против 4,3 дней, разница $-0,05$ дней; 95% ДИ, $-0,6-0,5$, $P = 0,87$). Вторичный результат - %пациентов, получающих антибиотики при остром бронхите в отделении неотложной помощи, был значительно ниже в группе ПКТ (17,3% против 32,1%; разница рисков, $-14,8\%$; 99,86% ДИ, $-28,5$ до $-1,1$). Авторы отметили, что ограничением исследования было то, что информация о ПКТ не была доступна всем врачам до того, как можно было принять решение о старте антибактериальной терапии, поэтому истинный эффект использования ПКТ для принятия решений о начале антибактериальной терапии может отсутствовать. Также следует отметить более низкую частоту назначения антибиотиков даже в контрольной группе в отделении неотложной помощи (38,7%) по сравнению с контрольными группами в мета-анализе *Schuetz et al.* (85%) [26].

Пациенты с острой сердечной недостаточностью представляют собой сложную группу для оценки необходимости антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей из-за диагностической неопределенности. *Mockel et al.* оценили, может ли начало антибиотикотерапии под контролем ПКТ в исследуемой популяции пациентов с подозреваемой или подтвержденной сердечной недостаточностью принести пользу за счет снижения ненужного назначения антибиотиков [27]. У пациентов с сердечной недостаточностью, поступивших в отделение неотложной помощи с первичным симптомом одышки, начало антибиотикотерапии рекомендовалось, если ПКТ был $>0,2$ нг/мл. В этом РКИ ($n = 742$ пациентов) частота старта использования антибиотиков была схожей между исследуемыми группами (ПКТ 18% против 14% при стандартном лечении, $P = 0,145$), а первичный результат смертности от всех причин в течение 3-х месяцев был схожим (ПКТ 14% против 6,6% при стандартном лечении; 90% ДИ, $-0,3-13,5\%$). Приверженность алгоритму ПКТ составило 83% в группе ПКТ. Общая частота пневмонии в этом исследовании составила всего 7,5%, что, по прогнозам авторов, вероятно, было связано с тем, что врачи-исследователи



избегали рандомизации пациентов с высоким подозрением на пневмонию, когда немедленное начало антибактериальной терапии было оправдано без необходимости ждать результата ПКТ. Таким образом, авторы пришли к выводу, что начало антибиотикотерапии под контролем ПКТ не было более эффективным, чем стандартное лечение с точки зрения частоты использования антибиотиков.

Обострение ХОБЛ представляет собой еще одну группу, которая представляет собой диагностическую проблему. Мета-анализ *Ni et al.* включал 23 исследования использования ПКТ у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ с первичным результатом продолжительности пребывания и неэффективности лечения [28]. Шесть РКИ, включающих в общей сложности 942 пациента, не обнаружили никакой разницы в показателях неэффективности лечения (относительный риск 0,85; 95% ДИ, 0,66–1,09) или продолжительности пребывания (взвешенная средняя разница = –0,1; 95% ДИ, –0,98–0,79) между группой ПКТ и контрольной группой. Лечение под контролем ПКТ значительно снизило частоту назначения антибиотиков на 34% (относительный риск 0,66; 95% ДИ, 0,62–0,71).

Bremmer et al. оценили пациентов с низким ПКТ (<0,25 нг/мл) у некротически больных с обострением ХОБЛ в ретроспективном исследовании эффектов на повторные госпитализации в течение 30-ти дней по любой причине [29]. Это исследование исключило пациентов ОИТ, пациентов с иммунодефицитными состояниями, пациентов на ИВЛ и пациентов с пневмонией. При сравнении пациентов, которые получали антибиотики ≤ 24 ч против > 24 ч, не было никакой разницы в частоте повторных госпитализаций в течение 30-ти дней по любой причине (15,5% против 17,4%, $P = 0,63$), включая повторные госпитализации, связанных с ХОБЛ (11,2% против 12,3%, $P = 0,743$). Авторы сделали вывод, что у некротически больных с обострением ХОБЛ антибиотики можно безопасно отменить под руководством ПКТ.

Подводя итог, можно сказать, что терапия под контролем ПКТ может значительно снизить частоту назначения антибиотиков без ущерба для безопасности при инфекциях нижних дыхательных путей. Клиническая польза более последовательно наблюдалась у пациентов с более низкой остротой заболевания, таких как пациенты с внебольничной пневмонией, обострением ХОБЛ или острым бронхитом. Необходимо больше данных для обоснования использования ПКТ при назначении антибиотиков для пациентов в критическом состоянии или пациентов с иммунодефицитными состояниями. В настоящее время отсутствуют данные для обоснования использования ПКТ у пациентов с подозрением на госпитальную пневмонию для принятия решений о назначении антибиотиков.

Прекращение антибиотикотерапии при инфекциях дыхательных путей

Было проведено 11 РКИ, сравнивающих терапию под контролем ПКТ со стандартной антибактериальной терапией при лечении пациентов с инфекцией дыхательных



путей, включая внебольничную пневмонию, ХОБЛ, инфекцию нижних дыхательных путей без пневмонии и госпитальную пневмонию [17,19,20,30–34]. Размеры выборки варьировались от 45 до 1656 пациентов; только в одном исследовании было менее 100 пациентов. В целом в эти исследования было включено 3905 пациентов. Было проведено еще 3 ретроспективных исследования, оценивающих ПКТ для отмены антибиотиков [35,36], и одно перспективное когортное исследование [37]. Влияние результатов ПКТ на использование антибиотиков различалось в разных исследованиях, при этом в 6 из 11 исследований было продемонстрировано снижение использования антибиотиков под руководством ПКТ. Ни одно из 4 РКИ, опубликованных с 2016 года, не продемонстрировало преимущества использования ПКТ для снижения использования антибиотиков у пациентов с инфекциями дыхательных путей [17–20]. Возможные причины отсутствия видимых преимуществ могут быть связаны с другой исследуемой популяцией (тяжелое обострение ХОБЛ по сравнению с легкой или умеренной ХОБЛ) [18], более низкими показателями соблюдения алгоритма [19] по сравнению с предыдущими исследованиями [32] или более современными исследованиями, включая управление противомикробной терапией в группе стандартной медицинской помощи, что сократило продолжительность приема антибиотиков.

Время измерения ПКТ и частота, с которой измерялся ПКТ, различались в разных исследованиях. Первое измерение было получено в течение 24 часов после регистрации во всех исследованиях. Время следующего измерения варьировалось во всех исследованиях, от 12 часов до 5 дней после первого. Ни в одном исследовании не требовалось измерение ПКТ после 10-го дня, и большинство прекращали тестирование на 7-й день. Из исследований, в которых упоминалось время от взятия анализа до уведомления врачей о результатах, большинство были доступны в течение 1 часа. Точки отсечения, используемые для прекращения приема антибиотиков, также различались в разных исследованиях. Десять из 11 исследований использовали абсолютное значение 0,25 нг/мл, чтобы рекомендовать прекращение антибактериальную терапию [17–20,31,32,38–40]. В оставшемся исследовании использовалось абсолютное значение 0,5 нг/мл [41]. Пять исследований с участием пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей также допускали отмену антибиотиков на основе относительного снижения концентрации ПКТ $\geq 80\%$ [20,32,41,42] или $\geq 90\%$ [18] по сравнению с пиковой концентрацией ПКТ или концентрацией при включении в исследование. По сравнению с исследованиями, в которых ПКТ использовался для отмены антибиотиков при сепсисе, показатели соблюдения рекомендаций по алгоритму ПКТ были выше в исследованиях пневмонии и варьировались от 61% до 85%. Показатели соблюдения не были представлены в 2 исследованиях [18,20]. Более подробное обсуждение сроков и частоты сбора ПКТ включено в следующий раздел этого документа.



Все включенные РКИ, опубликованные до 2011 года, продемонстрировали снижение использования антибиотиков под контролем ПКТ и не продемонстрировали повышенного риска смертности (если он был включен в качестве результата) [32,39–41]. Однако РКИ, опубликованные после 2016 года, не продемонстрировали снижения использования антибиотиков под контролем ПКТ по сравнению со стандартной терапией [17–19,38,42]. Предполагаемые причины такого снижения размера эффекта включают более короткие исходные сроки лечения для большинства пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и низкую частоту соблюдения алгоритма. Два недавно опубликованных ретроспективных исследования с более чем 300 пациентами в каждом исследовании продемонстрировали значительно более короткую продолжительность антибактериальной терапии у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей, у которых соблюдался алгоритм прекращения приема антибиотиков под руководством ПКТ [35,36].

Schuetz et al. опубликовали в 2017 году обзор Cochrane 26 РКИ по инфекциям дыхательных путей с мета-анализом 6708 участников [7]. 30-ти дневная смертность от всех причин была значительно ниже при терапии под контролем ПКТ (скорректированный OR 0,83; 95% ДИ, 0,70–0,99, $P = 0,037$). Наблюдалось снижение длительности антибиотикотерапии (в среднем 8,1 дня по сравнению с 5,7 днями, коэффициент регрессии -2,43 дня [95% ДИ, -2,71 до -2,15, $P < 0,001$]), хотя о частоте начала приема антибиотиков не сообщалось.

Подводя итог, выводы относительно влияния измерения ПКТ на прекращение приема антибиотиков при инфекциях нижних дыхательных путей неоднозначны в разных исследованиях. Более ранние исследования и мета-анализ показывают общее снижение использования антибиотиков при использовании ПКТ, тогда как более поздние РКИ не показали никакой разницы относительно стандартного лечения без ПКТ.

Другие биомаркеры, оцененные для руководства по началу или прекращению антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей

Имеется ограниченное количество исследований, в которых оценивалась эффективность других биомаркеров (например, СРБ) по сравнению с ПКТ в схемах назначения антибиотиков при инфекциях нижних дыхательных путей. Тем не менее, СРБ был оценен при инфекциях дыхательных путей на предмет его полезности для руководства решениями о назначении антибиотиков, особенно в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, где он продемонстрировал снижение частоты назначений антибиотиков [43–45]. В амбулаторных условиях СРБ в месте оказания помощи привел к значительно меньшему количеству назначений антибиотиков при острых



инфекциях дыхательных путей и риносинусите по сравнению со стандартным лечением (43,4% против 56,6%, относительный риск 0,77; 95% ДИ, 0,56–0,98) в Соединенном Королевстве [46].

Butler et al. оценили СРБ для принятия решений о назначении антибиотиков при обострении ХОБЛ в многоцентровом РКИ ($n = 653$) [47]. Тест на СРБ в месте оказания помощи проводился при поступлении в группу вмешательства с указанием, что при СРБ <20 мг/л антибиотики вряд ли будут полезны, при СРБ 20–40 мг/л антибиотики могут быть полезны при наличии гнойной мокроты, а при СРБ >40 мг/л антибиотики, вероятно, будут полезны. Доступность быстрых результатов СРБ значительно снизила количество пациентов, которым были назначены антибиотики (47,7% против 69,7%, скорректированный ОШ 0,31; 95% ДИ 0,21–0,45). Аналогичным образом, *Prins et al.* обнаружили, что использование СРБ значительно снизило назначение антибиотиков по сравнению с использованием рекомендаций Глобальной инициативы по ХОБЛ (основанных на симптомах гнойной мокроты) в их РКИ 220 взрослых в Нидерландах (СРБ 31,7% против 46,2%, $P = 0,028$) [48]. Однако ни одно исследование напрямую не сравнивало показатели СРБ и ПКТ.

Необходимы дополнительные данные для сравнения СРБ и ПКТ при начале или прекращении антибактериальной терапии при других инфекциях нижних дыхательных путей, таких как пневмония, и в стационарных условиях. Поскольку СРБ обычно является менее дорогим тестом, чем ПКТ, исследования экономической эффективности, сравнивающие два этих маркера, были бы полезны для руководства лабораториями, рассматривающими возможность внедрения ПКТ.

Ключевые выводы:

- У пациентов, поступивших в ОИТ, ПКТ следует использовать для сокращения продолжительности антибактериальной терапии. Данные не поддерживают использование ПКТ для руководства началом антибактериальной терапии у этих пациентов.
- У пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей ПКТ можно использовать для безопасного сокращения воздействия антибиотиков и продолжительности терапии, но доказательств в поддержку этой рекомендации меньше, особенно при вентилятор-ассоциированной пневмонии.
- Исследования на сегодняшний день показали значительную вариацию алгоритмов тестирования ПКТ с точки зрения точек отсечения и времени измерения ПКТ.
- Другие маркеры воспаления, такие как СРБ, продемонстрировали пользу в снижении начала антибактериальной терапии в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и при обострении ХОБЛ, хотя выводы неоднозначны. Прямое сравнение СРБ и ПКТ по-прежнему отсутствует при инфекциях нижних дыхательных путей. Поскольку СРБ, как правило, менее затратен, и может быть более широко доступным биомаркером, чем ПКТ, также необходимы дополнительные исследования экономической эффективности.



2. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПКТ ТОЧНЫМ ПРЕДИКТОРОМ ИСХОДОВ (НАПРИМЕР, СМЕРТНОСТИ, ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ШОКА) У ВЗРОСЛЫХ?

ПКТ повышается в ответ на провоспалительные сигналы, и его концентрация возрастает с увеличением тяжести заболевания [3]. Уменьшение концентрации с течением времени связано с выздоровлением, в то время как постоянно повышенные или увеличивающиеся концентрации ПКТ являются сигналом стойких или более тяжелых заболеваний. Таким образом, исследователи изучили способность ПКТ предсказывать результаты при различных состояниях. Среди наиболее часто изучаемых результатов — смертность и прогрессирование заболевания.

Литература, исследующая потенциальную полезность ПКТ в прогнозировании результатов, является значительной. Смертность является важным результатом среди пациентов в критическом состоянии, учитывая, что только в США ежегодно умирает около 270 000 пациентов с сепсисом [49]. С недавними обновлениями в одобренных FDA предполагаемых применениях этих анализов мы решили более внимательно изучить публикации с 2010 года, в которых было зарегистрировано не менее 100 пациентов, которые исследовали корреляцию между концентрацией ПКТ и смертностью. Четырнадцать из них рассматривали 28/30-дневную смертность от всех причин. Среди исследований 28-дневной смертности популяции пациентов варьировались от отделений неотложной помощи, ОИТ и/или стационарных пациентов с сепсисом, инфекциями дыхательных путей и другими инфекциями. Два из этих исследований были отдельными крупными мета-анализами >3000 пациентов, каждый из которых рассматривал ПКТ у пациентов с сепсисом и инфекциями дыхательных путей [50,51]. Одно из этих исследований было РКИ; Однако исследование 28-дневной смертности было вторичным анализом [52].

Результаты однократных измерений ПКТ

Все исследования продемонстрировали связь между начальными концентрациями ПКТ при поступлении и/или динамикой с течением времени (обсуждается далее), и смертностью в течение 28/30 дней. Большинство исследований показывают, что независимо от популяции пациентов ПКТ значительно выше у пациентов, которые умрут в течение 28/30 дней, по сравнению с выжившими [10,53–57]. Прогностическая ценность первоначальных измерений ПКТ для прогнозирования 28-дневной смертности часто оценивается путем создания характеристических кривых и расчета площади под кривой (AUC). Эти AUC варьируются от 0,56 до 0,82 среди исследований, в которых время первоначального измерения ПКТ было четко обозначено [10,50–53,56,58–60]. В своем мета-анализе *Liu et al.* продемонстрировали на разнообразной популяции пациентов, что однократное измерение ПКТ имело умеренную



способность предсказывать смертность. Площадь под кривой рабочей характеристики составила 0,73 (0,69–0,77) ($n = 13$ исследований) [51]. Последующие измерения ПКТ у пациентов с признаками инфекции через 72 часа после первоначального теста также были значительно выше у умерших пациентов [60]. Однако у пациентов с аутоиммунным заболеванием и сепсисом концентрации ПКТ через 72 часа существенно не отличались у выживших по сравнению с умершими пациентами [61]. Эта группа также рассмотрела корреляцию между пиковой концентрацией ПКТ и смертностью и обнаружила различные результаты в зависимости от популяции пациентов [61]. Аналогичным образом, в своем большом многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании с более чем 1700 пациентами с септическим шоком, *Ryoo et al.* не смогли продемонстрировать, что повышенный уровень ПКТ, измеренный при поступлении в отделение неотложной помощи, был значимым предсказательным фактором 28-дневной смертности [62]. Авторы связывают это очевидное расхождение по сравнению с аналогичными исследованиями с тем, что ПКТ измерялся слишком рано после поступления, и с их популяцией пациентов (отделение неотложной помощи против ОИТ).

Подводя итог, можно сказать, что однократное измерение ПКТ при поступлении связано с более высокими показателями смертности; однако популяция пациентов, время измерения ПКТ и другие факторы искажают результаты исследования и ограничивают полезность однократного измерения ПКТ для прогнозирования смертности.

Результаты последовательных измерений и клиренса ПКТ

ПКТ имеет отчетливый паттерн экспрессии после инфекционного поражения (**Рисунок 2**). Кроме того, экспрессия ПКТ сохраняется на протяжении всего периода инфекции и снижается по мере ее исчезновения [3]. Поэтому многие выступают за мониторинг кинетики/изменения концентрации ПКТ с течением времени в качестве прогностического маркера у пациентов с инфекциями [3]. Иногда называемое дельтой ПКТ, это изменение с течением времени было связано с клиническими результатами. В частности, снижение ПКТ с течением времени, называемое клиренсом ПКТ, предполагает, что пациент реагирует на противомикробную или другую терапию. Напротив, постоянная экспрессия ПКТ с течением времени, также называемая отсутствием клиренса, связана с плохими результатами у пациентов в критическом состоянии и сепсисом [51].

Среди недавних исследований 5 продемонстрировали, что отсутствие клиренса ПКТ с течением времени было хорошим предиктором 28/30-дневной смертности [51,52,61,63,64]. Из них одно было крупным мета-анализом, где подгрупповой анализ 9 исследований, включивших 868 пациентов с сепсисом продемонстрировал, что отсутствие клиренса ПКТ, определяемое снижением ПКТ по крайней мере на



25% (диапазон 25%–70%) в течение от 48 часов до 7 дней, может предсказывать смертность (28 дней и госпитальная) с суммарной AUC 0,79 (0,75–0,83), а объединенный относительный риск смертности составил 3,05 (2,35–3,95) [51]. Авторы пришли к выводу, что, хотя прогностическая полезность начального значения ПКТ ограничена, отсутствие клиренса ПКТ лучше предсказывает смертность, и его эффективность превосходит клиренс других биомаркеров, таких как лактат. Впоследствии одно важное исследование, объединившее 13 медицинских центров США, включающее 858 пациентов, поступивших в ОИТ с тяжелым сепсисом или септическим шоком из отделения неотложной помощи или других больничных отделений, продемонстрировало, что отсутствие снижения ПКТ с течением времени было хорошим предиктором 28/30-дневной смертности. Исследование показало, что хотя ПКТ был выше у умерших пациентов (среднее значение 5,2 [95% ДИ, 3,9–7,0] по сравнению с 3,4 нг/мл [95% ДИ, 2,8–4,0, $P < 0,02$]), это исходное значение было плохим предиктором 28-дневной смертности (AUC 0,56; 95% ДИ, 0,51–0,60) [63]. У пациентов, у которых ПКТ не снизился более чем на 80% между исходным уровнем и 4-м днем, 28-дневная смертность составила 20,0% (коэффициент риска 1,97, многомерная коррективировка, $P = 0,009$), что вдвое выше, чем в группе с таким снижением ($P = 0,001$). При этом пороговом значении чувствительность составила 77% (95% ДИ, 65–81), специфичность — 39% (95% ДИ, 35–43) с аналогичными показателями независимо от того, находились ли пациенты в ОИТ на 4-й день. Примечательно, что пребывание в ОИТ на 4-й день было сильным независимым предиктором смертности (коэффициент риска 2,69, многомерная коррективировка, $P < 0,0001$), с гораздо более высокой смертностью, чем среди тех, кто был переведен в линейные отделения (26 против 9%). Во вторичном анализе, сравнивающем ПКТ на исходном уровне и в первый день, ПКТ увеличился на 30% (95% ДИ, 15–47) и на 0% (95% ДИ, –7 до 6) для умерших и выживших, соответственно ($P < 0,0001$), а смертность увеличилась в 3 раза у пациентов с увеличением ПКТ по сравнению с уменьшением ПКТ (29 против 12%, $P < 0,0001$). Смертность была примерно в 3 раза выше, если ПКТ не снижался на 80%, независимо от того, была ли начальная концентрация ПКТ выше или ниже 2 нг/мл. Это исследование показало, что как короткий, так и более длительный последовательный подход/клиренс ПКТ являются более сильными прогностическими факторами, чем первоначальное однократное измерение. Наконец, в своем большом РКИ 1089 пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, *Elke et al.* продемонстрировали, что снижение ПКТ $< 20\%$ от исходного уровня к 1 дню было связано со значительно более высокой 28-дневной смертностью по сравнению с теми, у кого ПКТ снизился более чем на 20%. В этой же популяции пациентов был значительно более низкий риск смертности при снижении ПКТ $> 50\%$ между 0 и 4 днями по сравнению с теми, у кого снижение ПКТ было $< 50\%$. Хотя параметры расчета дельты



ПКТ не стандартизированы, отсутствие клиренса ПКТ с течением времени действительно прогнозирует 28-дневную смертность в различных популяциях пациентов.

Результаты для пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи

Отмечены некоторые различия в полезности ПКТ среди разных групп пациентов. В целом, гораздо меньше исследований у пациентов отделения неотложной помощи, изучающих способность начальных концентраций ПКТ предсказывать смертность. Мета-анализ *Liu et al.* включал только 3 исследования в отделении неотложной помощи, что ограничивало их возможности по оценке способности ПКТ предсказывать смертность у пациентов отделения неотложной помощи [51]. Индивидуальный мета-анализ пациентов, включающий 2605 пациентов отделения неотложной помощи, пришел к выводу, что измерение ПКТ при поступлении предсказывало смертность (AUC 0,67, $P < 0,001$, OR 1,82) и коррелировало с неудачей лечения (смерть, госпитализация в ОИТ, повторная госпитализация и осложнения или рецидивирующая или прогрессирующая инфекция в течение 28 дней) (AUC 0,64, $P < 0,01$, OR 1,85) [50]. В действительности эта эффективность скромна для прогнозирования неэффективности лечения и смертности и ожидает подтверждения другими исследованиями. В мета-анализе септических пациентов (в отделении неотложной помощи и госпитализированных), хотя объединенные средние концентрации ПКТ, измеренные на 1-й и 3-й дни, значительно различались между выжившими и умершими и могли предсказывать смертность, корреляция была сильнее после исключения пациентов в отделении неотложной помощи [82]. В своем многоцентровом исследовании *Saeed et al.*, исследовали способность нескольких биомаркеров предсказывать 28-дневную смертность при измерении при первоначальной оценке у пациентов отделения неотложной помощи с подозрением на инфекции. Измерение ПКТ при поступлении в отделение неотложной помощи показало умеренную способность предсказывать 28-дневную смертность (AUC 0,72–0,75), что аналогично другим исследованиям в различных группах пациентов [53]. Следует отметить, что уровень смертности в этой группе пациентов был низким и составил приблизительно 7%. В своем многоцентровом многонациональном когортном исследовании отделения неотложной помощи *Saeed et al.* продемонстрировали, что концентрации ПКТ при измерении во время пребывания в отделении неотложной помощи предсказывали 30-ти дневную смертность [56]. Напротив, в третьем исследовании, изучавшем пациентов отделения неотложной помощи с септическим шоком (смертность 20,7%), *Ryoo et al.* показали, что первоначальное измерение ПКТ не было независимым предиктором 28-дневной смертности. Авторы предполагают, что их результаты могут отличаться от результатов других исследований, поскольку все измерения ПКТ были собраны до



начала антимикробной терапии [62]. В отличие от популяции *Ryoo et al.* в большинстве других исследований использовались пациенты, получавшие антибиотики ранее [51,52,63]. В их большом мета-анализе пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей начальные концентрации ПКТ предсказывали смертность в течение 30 дней при измерении при поступлении в отделение неотложной помощи, но не при поступлении в ОИТ, с AUC 0,67 и 0,5 соответственно [50]. В своем исследовании *Yu et al.* продемонстрировали, что у пациентов с подозрением на инфекцию в отделении неотложной помощи или на уровне больницы добавление начальной концентрации ПКТ к баллу по шкале qSOFA ≥ 2 значительно улучшало прогнозирование 30-ти дневной смертности [58].

В целом, большинство исследований, сравнивающих прогностическую полезность начальных концентраций и клиренса ПКТ, показали различия в его способности предсказывать 28/30-дневную смертность в зависимости от местонахождения пациента (отделение неотложной помощи или ОИТ). Вероятно, это связано с различиями в тяжести заболевания и методах лечения, отмеченными в нескольких исследованиях.

Различия результатов в зависимости от диагноза, определений сепсиса и исследуемых групп

Группы также выявили различия в прогностической полезности ПКТ в зависимости от диагнозов пациентов. У пациентов с сепсисом расхождения между исследованиями могут быть связаны с используемым определением сепсиса. Исследования, опубликованные до 2016 года, вероятно, использовали либо определение сепсис-1, либо сепсис-2 для классификации пациентов, тогда как определение сепсис-3 могло использоваться в более поздних исследованиях [83]. В своем мета-анализе *Elke et al.* продемонстрировали, что показатели смертности различаются среди популяций сепсиса в зависимости от используемого определения. Однако независимо от определения сепсиса (сепсис-1 против сепсис-3), концентрации ПКТ, измеренные в течение 24-х часов после постановки диагноза тяжелого сепсиса или септического шока, были плохим предиктором 28-дневной смертности (AUC составила 0,56 для обеих групп) [52]. Интересно, что в их мета-анализе пациентов с сепсисом, хотя концентрации ПКТ, измеренные на 1-й и 3-й дни, значительно различались между выжившими и умершими пациентами в общей популяции, в анализе подгрупп пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком концентрации ПКТ существенно не различались у умерших пациентов [82].

Среди пациентов с инфекцией дыхательных путей начальные концентрации ПКТ коррелировали с 30-ти дневной смертностью у пациентов с ХОБЛ и внебольничной пневмонией, но не у пациентов с острым бронхитом или вентилятор-ассоциированной пневмонией [50]. *Elke et al.* продемонстрировали, что ПКТ, измеренный



на исходном уровне, незначительно улучшил прогноз смертности среди пациентов с инфекцией дыхательных путей по сравнению с интраабдоминальной инфекцией (AUC 0,58 против 0,52). Кроме того, начальные концентрации ПКТ значительно коррелировали с 28-дневной смертностью среди пациентов с грамположительными и отрицательными инфекциями, но не среди пациентов с грибковыми инфекциями [52]. В большинстве исследований отмечались различия в способности ПКТ предсказывать 28/30-дневную смертность при разных диагнозах, вероятно, из-за различий в тяжести заболевания, лечении и показателях смертности в отдельных популяциях.

Еще одним источником путаницы относительно прогностической ценности ПКТ является то, что существует значительная неоднородность между наборами данных в отдельных исследованиях, что затрудняет выводы. В своем мета-анализе *Liu et al.* продемонстрировали значительную неоднородность между наборами данных в отдельных исследованиях, особенно их показатели смертности, которые варьировались от 17% до 66,7% [51]. В большом мета-анализе пациентов с инфекцией дыхательных путей показатель смертности составил всего 6%, что привело к высоким отрицательным прогностическим значениям для ПКТ [50]. В другом большом мета-анализе, проведенном *Arora et al.* изучавшими полезность ПКТ для прогнозирования смертности среди септических пациентов, статистическая неоднородность популяций пациентов в разных исследованиях была высокой, а показатели смертности варьировались от 13% до 69% [82]. Совсем недавно в своем исследовании пациентов с подозрением на инфекцию *Yu et al.* сообщили о показателе смертности 9% и также смогли продемонстрировать высокие отрицательные прогностические значения для прогнозирования 30-ти дневной смертности [58]. Напротив, в своем исследовании септических пациентов *Elke et al.* продемонстрировали, что начальные концентрации ПКТ были плохим предиктором 28-дневной смертности, а их уровень смертности составил 27% [52]. Как и ожидалось, гетерогенность в популяциях пациентов в разных исследованиях значительно зависит от уровня смертности и, следовательно, от характеристик эффективности ПКТ для прогнозирования смертности [51].

Результаты, отличные от 28/30-дневной смертности

Хотя большая часть предыдущего обсуждения была сосредоточена на 28/30-дневной смертности, исследования также изучали другие результаты. Например, несколько исследований рассматривали ПКТ и его корреляцию со смертностью во время госпитализации [51,52,60,63] и/или в другие временные точки, включая 7, 14 или 90 дней; 1 год после обращения; или неопределенные конечные точки смертности [46,48,51,58,60,61].



Также был значительный интерес к использованию ПКТ для прогнозирования ответа на терапию. В целом, концентрации и/или эволюция концентраций ПКТ с течением времени являются хорошими предикторами успешного или неудачного лечения у различных групп пациентов [50,84]. Концентрации ПКТ при поступлении также коррелировали с общим прогрессированием заболевания, поступлением в ОИТ и/или продолжительностью пребывания в больнице [60]. *Zaccone et al.* показали, что ПКТ, измеренный в течение 12 часов после поступления среди 1063 пациентов в критическом состоянии, был точным предиктором перевода в ОИТ [65]. Аналогичным образом, у большой группы пациентов с острой инфекцией нижних отделов дыхательных путей начальные концентрации ПКТ коррелировали с неудачей лечения через 30 дней. Дальнейшие начальные концентрации ПКТ даже коррелировали с неудачей лечения среди пациентов с некоторыми острыми инфекциями верхних отделов дыхательных путей, такими как простуда или риносинусит [50]. Напротив, в популяции пациентов с лихорадочной инфекцией мочевыводящих путей концентрации ПКТ при поступлении, на 3-й день или клиренс ПКТ с течением времени могли предсказать неэффективность лечения с AUC 0,52, 0,55 и 0,58 соответственно [66].

Подводя итог, можно сказать, что концентрации ПКТ коррелирует с тяжестью заболевания у пациентов с сепсисом и инфекциями дыхательных путей, а также в других отдельных группах пациентов. Повышенные концентрации ПКТ, измеренные в отделении неотложной помощи или при поступлении в больницу у пациентов с сепсисом или инфекциями дыхательных путей, связаны с более высоким риском смертности в течение 28–30 дней. Аналогичным образом, отсутствие клиренса ПКТ с течением времени также связано с большим риском смертности. Аналогичные тенденции наблюдались в отношении других результатов смертности, а также ответа на лечение и/или прогрессирования заболевания. Однако значительная гетерогенность в исследуемых группах в разных исследованиях, особенно в отношении показателей смертности, ограничивает нашу возможность официально рекомендовать использование ПКТ в качестве предиктора прогноза.

Другие биомаркеры, оцененные для прогнозирования результатов у пациентов с сепсисом и/или инфекциями дыхательных путей

Алгоритмы, которые используют результаты биомаркеров для стратификации пациентов по риску смертности и предоставляют полезную информацию для ведения пациентов, являются многообещающим инструментом при лечении пациентов. ПКТ, вероятно, является наиболее изученным биомаркером для этой цели в контексте сепсиса и/или инфекций дыхательных путей; однако его эффективность различается в разных исследованиях. Хотя ПКТ одобрен FDA для прогнозирования результатов и



прогрессирования заболевания у пациентов с сепсисом, такие факторы, как оптимальные пороговые значения и рекомендуемая частота тестирования, различаются в зависимости от клинического контекста, что усложняет его использование [67–71]. Эти переменные более подробно обсуждаются в последующих разделах. Другие биомаркеры с прогностическими функциями включают стандартные тесты, такие как лактат и СРБ, а также растущий список кандидатов на роль биомаркеров, включая интерлейкин-6, среднерегиональный проадреномедуллин (MR-proADM), пресепсин и модели мультибиомаркеров. Далее мы суммируем доказательства для биомаркеров, которые в настоящее время используются в клинической практике, и представляем обзор многообещающих ранних результатов для новых биомаркеров.

Лактат является ключевым биомаркером, который обычно используется для прогнозирования исхода у пациентов с сепсисом, несмотря на низкое качество доказательств [72]. Хотя он может быть повышен в других контекстах, повышение уровня лактата в крови указывает на гипоксию тканей, а его измерение является суррогатным маркером гипоперфузии. Пациенты с повышенной концентрацией лактата имеют плохие результаты, в то время как достаточное снижение уровня лактата с течением времени (также называемое клиренсом лактата) связано со снижением смертности. У взрослых пациентов, поступивших в ОИТ, вероятность смертности снижалась на 11% на каждые 10% увеличения клиренса лактата [73]. У детей с септическим шоком неспособность достичь клиренса лактата $>10\%$ увеличивала риск смертности (отношение правдоподобия 2,83; 95% ДИ, 1,82–4,41) [74]. Руководство кампании Surviving Sepsis Campaign рекомендует измерять лактат сразу после подозрения или выявления сепсиса и повторно измерять его, если он повышен >2 ммоль/л [72]. Значение лактата ≥ 4 ммоль/л требует проведения инфузионной терапии и достижения нормализации [72]. Выводы РКИ, оценивающих клиренс лактата для руководства по терапии и результаты, различаются. Что касается внутрибольничной смертности, одно РКИ обнаружило снижение только при коррективке с учетом факторов риска [75], в то время как другое не обнаружило эффекта [76]. *Tian et al.* сообщили, что клиренс лактата 10% и 30% не был связан со снижением 7-дневной смертности, но 28-дневная смертность была значительно ниже у пациентов с достаточным клиренсом лактата [77]. Мета-анализ, включающий эти исследования (547 пациентов), пришел к выводу, что использование клиренса лактата для руководства терапией снижает риск смертности (коэффициент риска 0,65; 95% ДИ, 0,49–0,85) [78]. Важно учитывать, что клиренс лактата подходит только для использования у пациентов с тяжелым сепсисом и/или септическим шоком, поскольку он не повышается при раннем и/или легком сепсисе.

СРБ был тщательно изучен как биомаркер сепсиса и часто используется для мониторинга многочисленных воспалительных заболеваний. Данные противоречивы относительно его роли как предиктора исходов у пациентов с сепсисом и/или



инфекцией дыхательных путей. В нескольких исследованиях сообщается, что по сравнению с ПКТ измерения СРБ при включении в исследование и/или поступлении не были значительно выше у выживших по сравнению с умершими [52,58,60]. В двух исследованиях, сравнивающих прогностическую полезность нескольких биомаркеров, включая ПКТ и СРБ, у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи, ПКТ и СРБ были значительно связаны с 28-дневной смертностью, но ни один из них по отдельности не считался независимым предиктором смертности [53, 62]. В целом, СРБ не имеет значительной клинической полезности в качестве прогностического маркера.

Другие новые биомаркеры могут быть многообещающими, но не были приняты в клиническую практику. MR-proADM - Mid-Regional pro-Adrenomedullin (срединный участок прогормона адреномедуллина) является продуктом proADM, полученным в соотношении 1:1 с адреномедулином, семейством пептидов кальцитонина, в основном известным своей вазодилатирующей активностью. Как и ПКТ, повышение MR-proADM не является специфическим для инфекций. Несколько исследований установили связь между MR-proADM и результатами, такими как прогрессирование заболевания и смертность, и его превосходство по сравнению с другими биомаркерами, включая ПКТ, СРБ, копептин и пресепсин [67–71]. Одно из таких исследований, проспективное многоцентровое исследование, сообщило, что MR-proADM превзошел ПКТ и СРБ, а также клинические шкалы, такие как SOFA/qSOFA и Национальная шкала раннего предупреждения для поступления в ОИТ и 28-дневной смертности у пациентов отделения неотложной помощи ($n = 684$) при поступлении и через 3 дня после него [60]. MR-proADM показал самую сильную связь по однофакторному анализу с необходимостью госпитализации в ОИТ (OR 4,1 [2,3–7,1] по сравнению с ПКТ OR 2,2 [1,5–3,4] и СРБ 2,1 [1,2–3,6]) и 28-дневной смертностью (MR-proADM OR 4,1 [2,6–6,5] по сравнению с ПКТ OR 1,9 [1,3–2,7] и СРБ OR 1,0 [0,7–1,5]). Добавление MR-proADM к ПКТ увеличивает корреляцию со смертностью (hazard ratio 5,7 [2,8–11,6]), комбинация, которая может быть изучена далее. В исследовании используется некоммерческий доступный анализатор в месте оказания помощи для ПКТ и MR-proADM. Хотя наличие быстрого тестирования может расширить доступ к этим биомаркерам для принятия решений, потребуется больше данных для демонстрации требуемых аналитических характеристик производительности для поддержки таких приложений. Исследования с использованием лабораторного анализа, доступного для MR-proADM [79], продемонстрировали последовательную производительность MR-proADM. Mearelli et al., показали, что MR-proADM улучшает способность шкалы qSOFA прогнозировать результаты [80].

Всего было оценено девять биомаркеров (СРБ, лактат, ПКТ, растворимый рецептор интерлейкина 2 альфа, растворимый триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1, секреторная фосфолипаза A2 группы II, пресепсин, MR-



proADM и растворимый рецептор фактора некроза опухоли-1) в качестве вторичного анализа проспективного исследования, проведенного в 5 отделениях неотложной помощи в Италии. Анализ показал самый высокий AUROC 0,83 (95% ДИ 0,8–0,87) при объединении клинических параметров с СРБ, лактатом и MR-proADM. Исследование *Elke et al.*, также показало, что MR-proADM был самым сильным предиктором смертности на исходном уровне по сравнению с ПКТ и СРБ у пациентов с сепсисом (AUC 0,73 против 0,56 для ПКТ и 0,55 для СРБ) и септическим шоком (AUC 0,72 против 0,50 для ПКТ и 0,53 для СРБ); MR-proADM оставался самым сильным предиктором на 1, 4, 7 и 10 дни. Подводя итог, можно сказать, что имеются некоторые данные, позволяющие предположить потенциальную роль MR-proADM в прогнозировании исходов у пациентов с сепсисом, однако в настоящее время анализы MR-proADM не являются широкодоступными или не одобрены для такого использования.

Пресепсин, подтип растворимого белка-маркера кластера дифференцировки 14, высвобождается в кровь после того, как липополисахариды в микроорганизмах связывают белок-маркер кластера дифференцировки 14 в моноцитах и макрофагах. Его прогностическая роль была подробно описана, но в основном в наблюдательных исследованиях с небольшими размерами выборки. Пресепсин значительно выше у умерших в отделении неотложной помощи и ОИТ, а взвешенная объединенная стандартизированная средняя разница составляет 1,09 (95% ДИ, 0,78–1,41) для 30-дневной смертности. По сравнению с ПКТ нет убедительных доказательств, указывающих на превосходство пресепсина для прогнозирования смертности. Мета-анализ 9 исследований и приблизительно 1500 пациентов в отделениях неотложной помощи и ОИТ пришел к выводу, что пресепсин не превосходит ПКТ для прогнозирования смертности (81). AUC для ПКТ составила 0,81 (95% ДИ, 0,78–0,84) с объединенной чувствительностью 0,76 (95% ДИ, 0,55–0,89) и специфичностью 0,74 (95% ДИ, 0,33–0,94), а AUC для пресепсина составила 0,77 (95% ДИ, 0,73–0,81) с объединенной чувствительностью и специфичностью 0,83 (95% ДИ, 0,72–0,90) и 0,69 (95% ДИ, 0,63–0,74) соответственно. В этих исследованиях использовался унифицированный анализ по месту оказания помощи (PATHFAST, LSI Medience Corp.), однако пороговые значения и стратегия очистки не стандартизированы.

Как обсуждалось всего на нескольких примерах, новые биомаркеры, по отдельности или в сочетании, показывают ранние многообещающие результаты в отношении прогнозирования исхода. Однако доказательства, подтверждающие полезность этих биомаркеров для прогнозирования исхода, являются активной областью исследований. Следует отметить, что эти биомаркеры изучались почти исключительно в развитых странах и в относительно небольших выборочных когортах. Хотя некоторые из них были опубликованы, как упоминалось ранее, потребуются будущие



исследования этих потенциальных биомаркеров в РКИ, в разных медицинских центрах и с большим размером выборки, чтобы продемонстрировать, могут ли быть подтверждены эти многообещающие ранние результаты. Более того, эти исследования должны быть сосредоточены на установлении основанных на доказательствах пороговых значений, и необходимы интерпретационные критерии для получения значимых выводов для реальных приложений. До тех пор ПКТ является единственным анализом в США, одобренным FDA для 28-дневного прогнозирования смертности у пациентов в критическом состоянии. Несмотря на одобрение FDA, отсутствие единообразия в исследованиях делает рекомендацию относительно конкретного порогового значения очистки сложной.

Ключевые выводы:

- Концентрация ПКТ увеличивается с тяжестью заболевания у пациентов с сепсисом и инфекциями дыхательных путей.
- Повышенные концентрации ПКТ, измеренные при поступлении в отделение неотложной помощи или госпитализации у пациентов с сепсисом или инфекцией нижних дыхательных путей, связаны с более высоким риском смертности в течение 28–30 дней.
- У пациентов с сепсисом и/или инфекцией дыхательных путей отсутствие клиренса ПКТ со временем связано с более высоким риском смертности в течение 28–30 дней.
- Неоднородность популяций пациентов в исследованиях затрудняет формирование единых рекомендаций по использованию ПКТ в качестве предиктора исхода.

3. МОЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ПКТ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ О ЛЕЧЕНИИ КАК ПРИ НАЧАЛЕ, ТАК И ПРИ ПРЕКРАЩЕНИИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ С СЕПСИСОМ ИЛИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ?

Существует множество исследований, оценивающих роль ПКТ у детей в критическом состоянии в педиатрическом ОИТ. Во многих из этих исследований изучалось использование ПКТ для дифференциации тяжелых бактериальных инфекций и отличия бактериального менингита от вирусного [85–92]. Поскольку использование ПКТ позволяет принимать решения о начале антибактериальной терапии, был большой интерес к использованию ПКТ для выявления или исключения сепсиса и серьезных бактериальных инфекций. В отличие от исследований взрослых, педиатрические исследования не оценивали напрямую частоту начала антибиотикотерапии, а вместо этого сосредоточились на оценке чувствительности, специфичности и отрицательной прогностической ценности ПКТ при обнаружении бактериальных инфекций.



ПКТ для выявления бактериальных инфекций и начала антибиотикотерапии у детей и новорожденных

Мета-анализ 12 исследований с участием более 7000 детей (<18 лет) показал чувствительность и специфичность 55% и 85% соответственно для выявления тяжелых бактериальных инфекций [86]. Для инвазивных бактериальных инфекций чувствительность и специфичность составляли 82% и 86% соответственно при использовании порогового значения ПКТ 0,5 нг/мл. В этом анализе тяжелые бактериальные инфекции включали широкий спектр инфекций от бактериального менингита до инфекций мочевыводящих путей, а также подгруппу тяжелых инвазивных бактериальных инфекций, включая бактериальный менингит, сепсис и бактериемию. Отрицательная прогностическая ценность ПКТ составляла приблизительно 99% для инвазивных бактериальных инфекций и варьировалась от 79,5% до 96,7% для тяжелых бактериальных инфекций.

Мета-анализ 28 исследований, включавших более 2600 новорожденных с подозрением на сепсис, показал чувствительность ПКТ 85% для выявления сепсиса, а в сочетании с СРБ чувствительность возрастала до 91% [87]. В проспективном исследовании 80 детей ПКТ был более способен выявлять тяжелые инфекции среди пациентов педиатрических ОИТ по сравнению с СРБ или количеством лейкоцитов [88]. Другое проспективное исследование 64 пациентов педиатрических ОИТ показало, что ПКТ превосходит СРБ в отдельности при выявлении бактериальных инфекций; однако ПКТ был недостаточно чувствителен с AUC 0,71 [89]. Исследование 85 пациентов педиатрических ОИТ с подозрением на сепсис продемонстрировало отрицательную прогностическую ценность 90%, когда комбинация СРБ (<4 мг/дл) и ПКТ (<1,75 нг/мл) использовалась для выявления детей в критическом состоянии с низким риском бактериальной инфекции [90]. Ретроспективное исследование более 600 пациентов педиатрических ОИТ показало отрицательное отношение правдоподобия 0,3 для ПКТ при исключении инфекции [91]. Растет количество доказательств, свидетельствующих о том, что ПКТ в сочетании с другими биомаркерами может быть полезен для исключения инфекции или выявления младенцев с низким риском тяжелых инфекций. *Kuppermann at al.*, разработали клиническое правило прогнозирования (Сеть прикладных исследований детской неотложной помощи) для выявления младенцев в возрасте <60 дней в 26 отделениях неотложной помощи, которые имеют низкий риск тяжелых бактериальных инфекций, чтобы избежать ненужных люмбальных пункций, воздействия антибиотиков и госпитализации. Этот алгоритм включал анализ мочи, абсолютное количество нейтрофилов и ПКТ и продемонстрировал чувствительность 97,7% и специфичность 60,0% с отрицательной прогностической ценностью 99,6% [92]. Однако необходима дальнейшая валидация таких алгоритмов с несколькими биомаркерами. Внешняя валидация правила Pediatric



Emergency Care Applied Research Network показала чувствительность и специфичность 89,8% и 55,5% для тяжелых бактериальных инфекций, с AUC 0,726 при тестировании в когорте из 1247 младенцев, поступивших в педиатрическое отделение неотложной помощи в Испании [93]. Авторы предостерегают от использования этого правила прогнозирования у маленьких младенцев с короткой историей лихорадки.

Аналогичные наблюдения относительно способности ПКТ исключать бактериальные инфекции были сделаны у детей младше 18 лет с инфекциями нижних дыхательных путей. При использовании порогового значения ПКТ $<0,25$ нг/мл была отмечена 96% отрицательная прогностическая ценность, 85% чувствительность и 45% специфичность для исключения типичной бактериальной внебольничной пневмонии в исследовании 532 госпитализированных детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией [94]. Другая группа оценила полезность ПКТ в руководстве по лечению антибиотиками у 319 детей с пневмонией. Алгоритм, управляемый ПКТ, с использованием порогового значения $<0,25$ нг/мл для отмены антибиотиков в исследуемой группе ($n = 155$) привел к тому, что 85,8% детей получили меньше антибиотиков и имели более короткое время воздействия (3,9% против 25,2%) по сравнению с контрольной группой без существенной разницы в рецидиве респираторных симптомов или возобновления антибактериальной терапии в следующем месяце [95]. Однако другое исследование детей (от 1 месяца до 18 лет) с инфекциями нижних дыхательных путей показало, что использование алгоритмов, ориентированных на ПКТ, не изменило частоту назначения антибиотиков, но сократило продолжительность антибактериальной терапии примерно на 3 дня. В этом исследовании ПКТ $>0,5$ нг/мл использовался для начала антибиотикотерапии, а ПКТ от 0,25 до 5 нг/мл был оставлен на усмотрение клинициста [96].

В совокупности эти исследования показывают, что ПКТ не обладает достаточной чувствительностью при выявлении сепсиса, тяжелых бактериальных инфекций или инфекций нижних дыхательных путей и не должен использоваться в качестве отдельного маркера для принятия решений о начале антибактериальной терапии. Измерение только ПКТ может пропустить пациентов с локализованными, но серьезными инфекциями [91]. Важно отметить, что нормальные диапазоны ПКТ могут варьироваться у здоровых новорожденных в течение первых дней жизни (достигая пика на 1-й день жизни и снижаясь до нормы на 2-й и 3-й день) (**Таблица 1**). Кроме того, ПКТ недостаточно изучен у детей с ослабленным иммунитетом, находящихся в критическом состоянии, и неизвестно, можно ли экстраполировать эти результаты на эту группу пациентов.



Таблица 1. Нормальные почасовые значения ПКТ после родов.

Время после рождения (часы)	ПКТ (нг/мл) ^a
0-6	0.5
6-12	2
12-18	5
18-36	10
36-48	5
48-60	2
60-72	1
>72	0.5

^a Пороговые значения ПКТ, использованные в исследовании NeoPIIns [97].

Хотя нет убедительных доказательств в поддержку использования концентраций ПКТ для руководства началом антибиотикотерапии в педиатрической и неонатальной популяции, есть доказательства, которые предполагают, что ПКТ полезен для безопасного прекращения антибиотикотерапии в этой популяции. Самым крупным многоцентровым РКИ у новорожденных, которое оценивало влияние принятия решений на основе ПКТ на продолжительность антибактериальной терапии, было исследование NeoPIIns [97], в котором приняли участие 1710 новорожденных в возрасте >34 недель гестации с подозрением на ранний сепсис в первые 72 часа жизни. 866 новорожденных были отнесены к экспериментальной группе, а 844 — к контрольной группе. В экспериментальной группе ПКТ измеряли через 12, 24, 36–72 часа и каждые 24–48 часов после этого до прекращения антибактериальной терапии. Если два последовательных значения ПКТ попадали в нормальный диапазон для данного возраста, антибиотики отменялись. Принятие решений на основе ПКТ привело к 10-ти часовому сокращению воздействия антибиотиков. Однако влияние на повторное инфицирование и смерть в течение первого месяца жизни не могло быть полностью оценено из-за низкой частоты возникновения этих нежелательных явлений. Пороговые значения ПКТ в этом исследовании варьировались от 0,5 до 10 нг/мл, стратифицированные на основе часов после рождения (**Таблица 1**). Стоит отметить, что рекомендация по прекращению или продолжению антибактериальной терапии в соответствии с протоколом была отклонена у 25% новорожденных в экспериментальной группе. 22,4-х часовое сокращение длительности антибиотикотерапии наблюдалось в более раннем одноцентровом исследовании с участием 121 новорожденного (61 в контрольной группе и 60 в экспериментальной группе) [98]. Критерии и дизайн исследования были такими же, как в исследовании NeoPIIns; однако в этом исследовании использовалось единое пороговое значение ПКТ <10 нг/мл. Кроме того, размер выборки был недостаточным для оценки мер безопасности. Одним из



ограничений исследования NeoPIIns является то, что в это исследование были включены только новорожденные >34 недель гестационного возраста, а полезность ПКТ у недоношенных детей неизвестна.

Аналогичное снижение длительности антибиотикотерапии было зарегистрировано у детей младше 18 лет. В одноцентровом исследовании из Испании изучалось влияние внедрения протокола, ориентированного на ПКТ, на принятие решений об антибактериальной терапии [99]. 114 пациентов были обследованы до внедрения протокола и 112 — после внедрения. Антибиотики отменялись, если наблюдалось снижение значения ПКТ на 50% или ПКТ падал ниже $<0,5$ нг/мл. Внедрение этого протокола, ориентированного на ПКТ, приводило к сокращению длительности антибиотикотерапии на 1.1 день без неблагоприятных последствий. Соблюдение де-эскалации в протоколе ПКТ составило всего 54,8%; однако до внедрения ПКТ де-эскалация произошла только у 26% пациентов. Использование порогового значения ПКТ $<0,25$ нг/мл в детской популяции с инфекциями нижних дыхательных путей также продемонстрировало снижение длительности антибиотикотерапии [95,96].

Исследования, оценивающие роль ПКТ для прекращения антибактериальной терапии, ограничены в педиатрической популяции, и необходимы дальнейшие исследования. В целом, исследования на сегодняшний день показывают, что ПКТ играет роль в руководстве прекращением использования антибиотиков как в неонатальной, так и в педиатрической популяции. Хотя исследования не сообщали о каких-либо неблагоприятных результатах, уровень повторного заражения или смерти в контрольных группах был слишком низким для оценки воздействия.

Ключевые выводы:

- ПКТ не следует использовать в качестве самостоятельного теста для диагностики сепсиса или для руководства началом антибиотикотерапии у детей.
- ПКТ может помочь безопасно прекратить использование антибиотиков у новорожденных и детей с подозрением на сепсис, у которых наблюдается клиническое улучшение.
- У новорожденных концентрации ПКТ быстро растут и падают, поэтому пороговые значения необходимо стратифицировать по возрасту (часы после рождения).
- Не существует единого мнения относительно пороговых значений ПКТ для руководства продолжительностью антибактериальной терапии у детей.

4. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПКТ ТОЧНЫМ ПРЕДИКТОРОМ ИСХОДОВ (СМЕРТНОСТЬ, ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ШОК) В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ?

В нескольких исследованиях изучалась роль ПКТ как прогностического предиктора в детской популяции. Как и в случае со взрослыми пациентами, более высокие концентрации ПКТ связаны с тяжестью сепсиса и повышенным риском смерти [100–



103]. Напротив, низкие или нормальные значения ПКТ имеют отличные отрицательные прогностические значения для неблагоприятных исходов. В наблюдательном проспективном исследовании 65 детей с менингококковой инфекцией пациенты с концентрацией ПКТ <10 нг/мл выжили, тогда как у всех пациентов с ПКТ ≥ 10 нг/мл развился синдром полиорганной недостаточности или летальный исход [104]. Другое исследование, изучавшее кинетику ПКТ у детей с синдромом системной воспалительной реакции и органной недостаточностью после операции на открытом сердце, показало схожие результаты: после операции сохранялась концентрация ПКТ <10 нг/мл [105].

Результаты однократных измерений ПКТ

Единичные измерения ПКТ при поступлении не могут предсказать вероятность развития у пациента тяжелого сепсиса или септического шока. В ретроспективном одноцентровом исследовании, оценивающем 109 детей в критическом состоянии, у которых измерение ПКТ проводилось в течение 48 часов после поступления, у 61 пациента с септическим шоком медианная концентрация ПКТ составляла 7,16 нг/мл с межквартильным диапазоном от 2,21 до 42,28 нг/мл, тогда как у других 48 пациентов без септического шока медианная концентрация ПКТ составляла 0,91 нг/мл и межквартильный диапазон от 0,10 до 10,80 нг/мл [91]. Хотя концентрации ПКТ были выше у пациентов, у которых прогрессировал тяжелый сепсис или септический шок, наблюдалось значительное совпадение концентраций ПКТ между двумя группами. Таким образом, однократные измерения ПКТ не могут предсказать вероятность развития тяжелого сепсиса или септического шока. Аналогично, в другом исследовании 64 пациентов с менингококковым сепсисом и септическим шоком медианные уровни ПКТ при поступлении были выше у детей с септическим шоком по сравнению с детьми с сепсисом (270 нг/мл и 64,4 нг/мл соответственно). Однако в этом исследовании не было значительной разницы в диапазонах ПКТ для выживших ($n = 42$, 5,7–672,3 нг/мл) и умерших ($n = 13$, 55–646,4 нг/мл) с септическим шоком [106]. Аналогично, в исследовании 75 детей с септическим шоком, хотя у умерших были более высокие концентрации ПКТ (медиана 273 нг/мл для умерших против 82 нг/мл для выживших), диапазон концентраций ПКТ среди выживших и умерших был схожим (3,3–759,8 нг/мл и 5,1–736,4 нг/мл соответственно). Максимальная продолжительность пребывания в ОИТ в этом исследовании составила 32 дня [100].

Результаты последовательных измерений ПКТ

Hatherill at al., также оценили изменения концентрации ПКТ после лечения. Они обнаружили, что из 39 детей с последовательными измерениями ПКТ у 16 (41%) не наблюдалось снижения ПКТ после 24 часов лечения, а наблюдаемая смертность в



этой группе составила 44% по сравнению с 9% у 23 пациентов, у которых наблюдалось снижение ПКТ [100]. Исследование фазы III RESOLVE изучало реакцию биомаркеров у детей с тяжелым сепсисом после лечения либо плацебо, либо дротреконином альфа. В этом исследовании у 251 выжившего наблюдалось снижение концентрации ПКТ по сравнению с 37 умершими, у которых наблюдалось повышение концентрации ПКТ через 24 часа после лечения, независимо от того, находились ли пациенты в группе исследования или контроля [107]. В целом эти исследования продемонстрировали, что снижение значений ПКТ после лечения связано с лучшими показателями выживаемости; однако процентное изменение концентрации ПКТ в этих исследованиях не было указано. *Poddar et al.* оценили, может ли снижение ПКТ предсказать 28-дневную смертность у 20 детей, поступивших в педиатрическое ОИТ с тяжелым сепсисом или септическим шоком. Из 14 детей, выживших до 28 дней, процент снижения ПКТ составил 75,5% по сравнению с увеличением концентрации ПКТ на 200% у 6 умерших между днем поступления и 72–96 часами позже [108].

Учитывая ограниченное количество пациентов, оцененных в этих исследованиях, и низкий уровень смертности, необходимы более масштабные исследования для определения степени снижения ПКТ, необходимой для точного прогнозирования смертности у педиатрических пациентов. Кроме того, оценка результатов была лишь вторичной мерой, оцениваемой в большинстве этих исследований, и поэтому подробности кинетики ПКТ и процентного снижения в значительной степени отсутствовали.

Ключевые выводы:

- Повышенный уровень ПКТ обычно свидетельствует о худшем исходе у детей с тяжелым сепсисом или септическим шоком.
- Единичное измерение ПКТ имеет ограниченную прогностическую ценность, поскольку многие исследования показали значительное совпадение концентраций ПКТ среди выживших и умерших.
- Серийные измерения ПКТ могут быть предикторами смертности во время пребывания в ОИТ; однако необходимы дополнительные исследования для определения интерпретационных критериев у детей и новорожденных.

5. КОГДА И КАК ЧАСТО НУЖНО ИЗМЕРЯТЬ ПКТ? КАКИЕ ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ?

Алгоритмы, основанные на ПКТ, были исследованы для оптимизации антимикробной терапии и прогнозирования результатов, включая смертность, прогрессирование заболевания и длительность госпитализации. Эта стратегия безопасно сократила лечение антибиотиками у септических пациентов в различных клинических условиях



(отделение неотложной помощи, ОИТ) и различной этиологии, особенно респираторных инфекций. Однако недавние исследования не подтвердили эти результаты [17–20,38]. Алгоритмы, оцененные в разных исследованиях, различаются по положительным пороговым значениям, срокам серийного тестирования и используемым анализам ПКТ. Обычно алгоритмы ПКТ состоят из рекомендаций по началу или прекращению антибактериальной терапии, как правило, с использованием различных пороговых значений в зависимости от остроты, клинических условий (отделение неотложной помощи, ОИТ) и популяции пациентов.

Время и частота начала и прекращения антибактериальной терапии у взрослых

Рекомендуемые пороговые уровни ПКТ для пациентов в отделениях неотложной помощи и больничных палатах составляют $<0,1$, $0,1–0,25$, $0,26–0,5$ и $>0,5$ нг/мл. У пациентов с неопределенным клиническим подозрением на инфекцию концентрации ПКТ $<0,1$ и $0,1–0,25$ нг/мл указывают на то, что начало антибактериальной терапии настоятельно не рекомендуется и не рекомендуется соответственно. Однако, если клинического улучшения не наблюдается, исследования подтверждают, что ПКТ следует перепроверять через 6–24 часа. Концентрации ПКТ от $0,26$ до $0,5$ и $>0,5$ нг/мл указывают на то, что антибиотики рекомендуются и настоятельно рекомендуются соответственно, и рекомендуется повторное измерение ПКТ каждые 2–3 дня для оценки возможности отмены антибиотиков. После повторной оценки концентрации ПКТ $<0,1$ и от $0,1$ до $0,25$ нг/мл настоятельно рекомендуют продолжение и отмену антибиотиков соответственно. Когда ПКТ падает более чем на 80% от своего пикового значения, также рекомендуется отмена антибиотиков. Концентрации ПКТ в диапазоне $0,26–0,5$ нг/мл не рекомендуют прекращение антибиотикотерапии, тогда как уровни $>0,5$ нг/мл категорически не рекомендуют их отмену. Упрощенный подход для пациентов с не тяжелым заболеванием вне ОИТ состоит из эмпирического начала антибиотикотерапии на основе клинических рекомендаций и первоначальной оценки или, если ПКТ составляет $0,25$ нг/мл, измерения ПКТ по крайней мере ежедневно и прекращения антимикробной терапии, если ПКТ снижается до $<0,25$ нг/мл или по крайней мере на 80% от пиковой концентрации в сочетании с улучшением клинических симптомов [109]. Неудивительно, что различные РКИ, пытающиеся оценить осуществимость использования ПКТ для начала или прекращения антибактериальной терапии среди различных групп пациентов и условий, использовали различные алгоритмы и пороговые значения, как обсуждалось ранее. Меньше известно о более широкой применимости этих алгоритмов для прогнозирования других результатов, таких как смертность.

Сроки и частота прогнозирования результатов у взрослых



В США большинство анализов ПКТ изначально были одобрены FDA для прогнозирования прогрессирования заболевания. В последнее время некоторые предполагаемые применения расширились до оценки риска смертности и принятия решений по лечению антибиотиками. Более высокий 28-дневный риск смертности от всех причин прогнозируется у пациентов с концентрацией ПКТ, которая увеличивается или снижается $\leq 80\%$ со дня первой диагностики тяжелого сепсиса или септического шока (день 0) или с 1-го по 4-й день [63]. В этом контексте основное совпадение с пороговыми значениями из алгоритмов начала/прекращения антибактериальной терапии, обсуждавшихся ранее, заключается в оценке клиренса ПКТ у пациентов с острым заболеванием. Не все исследования, которые продемонстрировали связь между концентрацией ПКТ при поступлении и 28/30-дневной смертностью, сообщали о пороговом значении концентрации, а те, которые это делали, использовали различные пороговые значения, что усложняет нашу возможность рекомендовать основанное на доказательствах пороговое значение для прогнозирования смертности. Более того, сообщаемые пороговые значения различаются в зависимости от популяции пациентов и заболеваний.

В некоторых исследованиях использовалось пороговое значение 0,25 нг/мл [60,109], в то время как в других использовались пороговые значения, описанные ранее для управления антибактериальной терапией (0,1, 0,25, 0,5, 2,0 нг/мл) [50,56], а в других сообщалось о различных пороговых значениях [51,54,55]. Исследование *Kutz et al.*, (мета-анализ 14 исследований), обнаружило связь между повышением концентрации ПКТ при поступлении и неблагоприятными исходами, такими как неудача лечения и смертность, но только у пациентов отделения неотложной помощи и у пациентов с ОРВИ и внебольничной пневмонией, но не в ОИТ или первичной медицинской помощи. Пороговое значение 0,1 нг/мл привело к чувствительности 86,1 (95% ДИ, 82,4–89,3) и 92,5% (95% ДИ, 86,2–96,5) у пациентов отделения неотложной помощи для неэффективности лечения и смертности соответственно, и $>90\%$ для смертности у пациентов в ОИТ или с ОРВИ или внебольничной пневмонией. Для этих же параметров специфичность приближается к 80% при пороговом значении ПКТ 2,0 нг/мл. Аналогичным образом, многонациональное проспективное исследование, оценивающее несколько пороговых значений ПКТ (0,05, 0,1, 0,25, 0,5 нг/мл) при поступлении в отделение неотложной помощи у почти 7000 пациентов, показало связь между 30-ти дневной смертностью и повышением концентрации ПКТ [56]. Исследование показало OR 7,31 (95% ДИ, 3,32–14,75) для пациентов с ПКТ при поступлении $>0,5$ нг/мл. Для сравнения, ПКТ $<0,1$ нг/мл или $<0,05$ нг/мл имели OR 1,71 (95% ДИ, 0,87–3,34) и 1,0 соответственно. Большое многоцентровое проспективное исследование более 1700 пациентов с септическим шоком и ПКТ, измеренным в отделении неотложной помощи при постановке диагноза, вывело оптимальное пороговое значение ПКТ 0,17 нг/мл, но обнаружило, что ПКТ не был независимым



предиктором 28-дневной смертности [62]. В исследовании тяжелобольные пациенты с травмами у которых ПКТ был 5 нг/мл или выше, подвергались более высокому риску смерти (OR 3,65; 95% ДИ, 1,03–12,9) [55]. Исследование пациентов с туберкулезом показало, что исходные концентрации ПКТ $>0,13$ нг/мл прогнозируют смертность с ОШ 7,9 (95% ДИ, 3,2–19,7); однако сообщаемые пороговые значения смертности варьировались от 0,05 до 0,12 на 7, 14 и 28 дни, что подчеркивает необходимость упрощенного подхода к интеграции ПКТ в прогнозирование смертности, например, интегрированной оценки риска.

Изменение концентрации ПКТ с течением времени для прогнозирования результатов у взрослых

Исследование MOSES показало, что, хотя исходный уровень ПКТ был плохим предиктором 28-дневной смертности (AUC 0,56; 95% ДИ, 0,51–0,60), отсутствие клиренса ПКТ ($\leq 80\%$) между исходным уровнем и 4-м днем удваивало смертность [63]. В первый день смертность была в 3 раза ниже у пациентов со сниженным уровнем ПКТ (29% против 12%), независимо от начальной концентрации ПКТ. В исследовании пациентов с интраабдоминальным сепсисом 5-ти дневный клиренс ПКТ 70% предсказывал смертность, тогда как клиренс ПКТ на 3-й и 4-й дни не различал выживших и умерших [64]. Более низкие пороговые значения клиренса ПКТ также, как сообщалось, эффективно предсказывают смертность. *Elke et al.* продемонстрировали, что у пациентов с клиренсом ПКТ на 20% в первый день или на 50% в четвертый день наблюдалась более низкая смертность в ОИТ и в больнице (16,8% и 24,1% против 28,9% и 30,4% соответственно) [52]. У пациентов с аутоиммунным заболеванием пиковые концентрации ПКТ не различались между выжившими и умершими, в то время как клиренс ПКТ на 5-й и 7-й дни был значительным ($P = 0,06$ и $0,005$ соответственно) [61]. В этом исследовании клиренс рассчитывался на основе пиковой концентрации ПКТ, подход, который трудно реализовать, поскольку сложно предсказать, когда пик ПКТ наступит в перспективе.

Значение как концентрации ПКТ, так и клиренса для прогнозирования смертности в течение 28/30 дней, в ОИТ или в больнице оценивалось в мета-анализе, который включал 23 исследования (до 2014 года) с 3994 пациентами [51]. Исследования, связывающие абсолютные значения ПКТ со смертностью, включали различные клинические условия (отделение неотложной помощи и различные ОИТ) и пороговые значения ПКТ (0,12–14,27 нг/мл). Для оценки клиренса ПКТ исследования в основном проводились в ОИТ (одно хирургическое ОИТ), а пороговые значения клиренса варьировались от 25% до 70%. В обоих случаях размер выборки и смертность значительно различались. AUC составляли 0,77 (95% ДИ, 0,73–0,80) и 0,79 (95% ДИ, 0,75–0,83) для однократного измерения ПКТ против клиренса ПКТ соответственно. Отсутствие клиренса связано с относительным риском смертности 3,05 (95% ДИ,



2,35–3,95). Мета-анализ дает полезную информацию о ценности ПКТ для прогнозирования смертности, но не помогает выяснить оптимальную границу для использования или определение клиренса и используемых временных точек.

К сожалению, степень гетерогенности в этих исследованиях значительна [82]. При такой гетерогенности и непоследовательности в исследованиях трудно дать единую рекомендацию относительно полезности ПКТ в прогнозировании исхода. Кроме того, даже если бы были определены последовательные пороговые значения для расчета дельты ПКТ для прогнозирования 28-дневной смертности, неясно, оказывают ли эти прогнозы какое-либо влияние на лечение пациентов. Необходимы дополнительные исследования для установления стандартизированных пороговых значений и/или параметров клиренса ПКТ в прогнозировании 28-дневной смертности и для определения клинической полезности прогнозирования 28-дневной смертности у пациентов с сепсисом и с инфекцией нижних дыхательных путей.

Время и частота начала и прекращения антибактериальной терапии у детей

Большинство доказательств, описанных ранее в отношении педиатрической популяции, показывают, что ПКТ имеет некоторую полезность в выявлении пациентов с сепсисом и тяжелыми бактериальными инфекциями; однако ПКТ не обладает достаточной чувствительностью, чтобы служить самостоятельным тестом для принятия решений о начале антибактериальной терапии. Мета-анализ, включающий более 7000 детей, показал, что пороговое значение ПКТ 0,5 нг/мл имело чувствительность всего 55% (специфичность 85%) для выявления тяжелых бактериальных инфекций, а отрицательная прогностическая ценность варьировалась от 79,5% до 96,7% [86]. Перспективное исследование 64 пациентов педиатрических ОИТ показало, что пороговое значение ПКТ 2,5 нг/мл при поступлении имело оптимальную чувствительность и специфичность (68% и 74% соответственно) с отрицательной прогностической ценностью 78%, тогда как пороговое значение СРБ 40 мг/л имело чувствительность 95% и специфичность 42% с отрицательной прогностической ценностью 94% [89]. Другое исследование 85 пациентов педиатрических ОИТ продемонстрировало отрицательную прогностическую ценность 90% для исключения бактериальной инфекции у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, когда ПКТ и СРБ использовались вместе, с пороговым значением СРБ <4 мг/дл и пороговым значением ПКТ <1,75 нг/мл, измеренными <4 часов после начала или эскалации антибиотикотерапии [90]. Ретроспективный анализ 600 пациентов педиатрических ОИТ показал отрицательное отношение правдоподобия 0,3 для ПКТ <0,1 нг/мл. При использовании в сочетании с СРБ <0,8 мг/дл отрицательное отношение правдоподобия составило 0,1 для бактериальной инфекции [91].



Мета-анализ 2600 новорожденных показал, что использование комбинации ПКТ имело чувствительность 91% для выявления неонатального сепсиса по сравнению с использованием СРБ и ПКТ по отдельности, с чувствительностью 71% и 85% соответственно. Предложенные субанализом пороговые интервалы для ПКТ составляли от 0,5 до 2 нг/мл, а пороговое значение >10 мг/л для СРБ дало самую высокую чувствительность и специфичность [87]. Из-за быстрых изменений концентраций ПКТ у новорожденных следует проявлять осторожность при интерпретации абсолютного порогового значения ПКТ у новорожденных в возрасте <72 часов. Как и в детской популяции, пороговое значение ПКТ, используемое для выявления бактериальных инфекций, варьируется в зависимости от исследования у новорожденных и будет зависеть от алгоритмического подхода. Например, в правиле прогнозирования, описанном *Kuppermann at al.*, для исключения тяжелых бактериальных инфекций у младенцев, концентрация ПКТ $\leq 1,71$ нг/мл использовалась в сочетании с отрицательным результатом анализа мочи и абсолютным числом нейтрофилов ≤ 4090 /мкл [92]. В совокупности эти исследования показывают, что ПКТ в сочетании с СРБ имеет превосходную эффективность в исключении бактериальной инфекции по сравнению с измерениями только ПКТ как в детской, так и в неонатальной популяции. Однако время измерения ПКТ и предлагаемые пороговые значения сильно различаются от исследования к исследованию. В целом, основными ограничениями для сравнения исследований, изучающих ценность ПКТ в выявлении сепсиса или бактериальных инфекций, являются отсутствие единого определения сепсиса, различные критерии включения и исключения и отсутствие гармонизированных критериев времени отбора проб и интерпретации.

Исследование NeoPIns предоставляет самые веские доказательства и рекомендации по прекращению антибиотикотерапии у новорожденных >34 недель гестационного возраста и с началом сепсиса в течение первых 72 часов жизни. В исследовании, когда концентрации ПКТ попадали в нормальный диапазон для данного возраста (**Таблица 1**), антибиотики отменялись. ПКТ измерялся через 12, 24, 36–72 часа и каждые 24–48 часов до прекращения приема антибиотиков [97]. Исследование NeoPIns продемонстрировало снижение длительности антибиотикотерапии на 22,4-часовое. У детей <18 лет одноцентровое исследование оценивало критерии снижения ПКТ на 50% или снижение ПКТ ниже 0,5 нг/мл. Измерение проводилось на исходном уровне, через 24, 48 и 72 часа лечения антибиотиками. Используя этот критерий для прекращения использования антибиотиков, наблюдалось сокращение длительности антибактериальной терапии на 1,1 дня без неблагоприятных последствий [99]. Хотя необходимы дополнительные исследования в педиатрической и неонатальной популяции, доказательства использования ПКТ при прекращении антибактериальной терапии обнадеживают.



В рекомендациях Американской академии педиатрии по оценке лихорадящих, но выглядящих здоровыми младенцев в возрасте от 8 до 60 дней рекомендуется использовать ПКТ $>0,5$ нг/мл для начала лечения антибиотиками, ссылаясь на доказательства того, что ПКТ является независимым предиктором бактериальных инфекций с лучшими характеристиками, чем СРБ, абсолютное количество нейтрофилов и количество лейкоцитов [110].

Время и частота измерения ПКТ для прогнозирования результатов у пациентов детского возраста

Прогностическая способность однократного повышенного ПКТ слаба в прогнозировании смертности, поскольку упомянутые ранее исследования показали, что даже несмотря на то, что медианные концентрации ПКТ были выше у умерших по сравнению с выжившими, диапазоны концентраций ПКТ в обеих группах значительно перекрывались [111]. Таким образом, нельзя рекомендовать пороговую концентрацию ПКТ для прогнозирования смертности. Как показало исследование MOSES среди взрослого населения, последовательные измерения ПКТ, вероятно, более полезны, чем однократные анализы, для прогнозирования риска смерти в педиатрической популяции. Однако крупные проспективные многоцентровые исследования, изучающие прогностическую точность снижения ПКТ, отсутствуют для педиатрической популяции. Кроме того, небольшие размеры выборки, низкие показатели смертности и различия в дизайне исследования затрудняют возможность делать какие-либо выводы о времени, частоте, пороговых значениях, необходимых для точного прогнозирования смертности [100,107]. Только одно одноцентровое исследование оценило способность серийных измерений ПКТ с интервалом в 4 дня предсказывать 28-дневную смертность. Авторы обнаружили, что у выживших наблюдалось снижение концентрации ПКТ на 75,5%; однако размер исследования был небольшим, состоящим всего из 20 детей (14 выживших и 6 умерших) [108]. Также важно отметить, что ПКТ обычно является не единственным фактором в прогнозировании смертности у септических пациентов ОИТ, поскольку учитывается и другая клиническая информация (причина заболевания, другие сопутствующие заболевания и другие результаты тестов).

Ключевые выводы:

- Пороги принятия решения об использовании/прекращении использования противомикробных препаратов различаются в зависимости от диагноза и остроты заболевания и должны рассматриваться в контексте других клинических признаков и симптомов.
- Не установлено последовательной пороговой концентрации ПКТ для прогнозирования смертности.



- Недостаточный клиренс ПКТ с течением времени связан со значительно более высоким риском 28-30-дневной смертности у пациентов с сепсисом и инфекциями нижних дыхательных путей.
 - Не установлено последовательных параметров расчета клиренса ПКТ для прогнозирования 28-30-дневной смертности.
 - Рутинное измерение ПКТ для прогнозирования смертности не рекомендуется из-за отсутствия последовательных пороговых значений и/или параметров клиренса ПКТ, а также недостаточных доказательств, демонстрирующих пользу оценки 28-дневного риска смертности у пациентов с сепсисом и инфекциями нижних дыхательных путей.
-

6. КАК ВКЛЮЧИТЬ ПКТ В АЛГОРИТМЫ ПО УПРАВЛЕНИЮ АНТИ-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ?

Поскольку, как сообщается, соблюдение предопределенного алгоритма под контролем ПКТ различается в реальных исследованиях, может потребоваться активное вмешательство по управлению антимикробной терапией в сочетании с результатами ПКТ. Другие технологии быстрой диагностики, в первую очередь при идентификации микроорганизмов, показали снижение смертности только в том случае, когда вмешательство по управлению антимикробной терапией было сопряжено с результатом [112]. Эффективное управление антимикробной терапией требует многопрофильных командных усилий с участием врачей-инфекционистов, медсестер, фармацевтов и лаборантов [113]. В рекомендациях Центра по контролю и профилактике заболеваний 2019 года по основным элементам программ управления антибиотиками в больницах указано, что использование ПКТ может помочь выявить пациентов, у которых можно прекратить антибактериальную терапию, поскольку бактериальная пневмония маловероятна [114]. Эти рекомендации указывают на то, что сотрудники лабораторий и управления могут работать совместно, чтобы представлять лабораторные данные таким образом, чтобы поддерживать оптимальное использование антибиотиков и соответствовать ожидаемым практикам учреждения. Кроме того, лаборатория может сотрудничать с персоналом с целью разработки рекомендаций для врачей по принятию клинических решений на основе результатов лабораторных исследований.

Мы изучили литературу на предмет исследований, оценивающих эффективность включения ПКТ в усилия по управлению противомикробной терапией. Во многих из рассмотренных исследований описывается предоставление обширного образования и обратной связи лицам, назначающим препараты, и разработка пути или алгоритма принятия клинических решений для предоставления руководства до внедрения ПКТ в их учреждение [17,29,35,115]. Примерами того, как предоставлялось образование, являются дидактические образовательные сессии, обзоры случаев и создание карманных карточек [115]. Уведомление лица, назначающего препараты,



о результате ПКТ с помощью текстовой страницы или электронной почты с руководством по интерпретации результата или перспективного аудита и прямой обратной связи лицу, назначающему препараты, может принести пользу [38]. Хотя конкретные пороговые значения ПКТ для рекомендации антибактериальной терапии различались в опубликованных исследованиях, адаптация и разработка алгоритма, специфичного для учреждения, важны на основе популяции пациентов, типа инфекций или уровня остроты, наблюдаемого в учреждении, а также используемого аналитического анализа. В реальных клинических условиях отмена алгоритма часто наблюдалась у пациентов в критическом состоянии, поэтому разработка различных алгоритмов на основе интерпретации ПКТ при легкой, средней или тяжелой форме с различными рекомендациями по антибиотикам в зависимости от тяжести заболевания может быть оправдана [109]. Как и в случае с любым другим вмешательством по управлению противомикробными препаратами, реализуемым в учреждении, вероятно, потребуется непрерывный проспективный аудит с обратной связью по надлежащему использованию и интерпретации ПКТ [116].

Moradi et al. описывает внедрение инструмента поддержки принятия клинических решений для оповещения врача в электронной медицинской карте в квази-экспериментальном исследовании до и после вмешательства [117]. Если пациент соответствовал 3 критериям: (1) имел положительный результат вирусной ПЦР по FilmArray® Respiratory Panel, (2) ПКТ $<0,25$ нг/мл и (3) имел один или несколько заказанных антибиотиков, то при открытии врачом карты пациента появлялось оповещение с указанием «результаты указывают на вирусную инфекцию, пожалуйста, пересмотрите необходимость антибиотиков в соответствии с указаниями». Без вмешательства в режиме реального времени со стороны врача-инфекциониста или фармацевта это вмешательство обеспечило значительное снижение количества дней антибиотикотерапии в стационаре (среднее после вмешательства 5,8 дней по сравнению с 8 днями, $P < 0,001$) и частоты назначения антибиотиков при выписке (после вмешательства 20% по сравнению с 47,8%, $P < 0,001$) и продолжительности амбулаторной антибиотикотерапии (0,9 дней по сравнению с 2,4 днями, $P < 0,001$). Программы управления противомикробной терапией должны аналогичным образом внедрять стратегическое использование инструментов поддержки клинических решений в сочетании с инструментами быстрой диагностики для оптимизации использования ПКТ при принятии решений об антибиотиках.

Ключевой вывод:

- Программы управления противомикробной терапией должны внедрять стратегическое использование инструментов поддержки клинических решений в сочетании с инструментами быстрой диагностики для оптимизации использования ПКТ при принятии решений о назначении антибиотиков.



7. КАКИЕ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯЮТ НА РЕЗУЛЬТАТЫ И/ЛИ ИНТЕРПРЕТАЦИЮ ПКТ?

Допустимые типы образцов

Преобладающим образцом, используемым для анализа ПКТ, является сыворотка или плазма, полученные при сборе цельной венозной крови. Большинство данных из нормативных документов по анализам ПКТ не указывают на разницу между сывороткой или плазмой (ЭДТА, литий-гепарин, натрий-гепарин) при использовании критериев приемлемости: наклон = $1,0 \pm 0,1$, $r^2 \geq 0,95$ [118–122]. Также сообщалось, что артериальные образцы дают сопоставимые значения ПКТ с венозными образцами [123]. Валидность образцов капиллярной крови является важным фактором для потенциальных приложений тестирования ПКТ в месте оказания медицинской помощи, и одно исследование показало, что капиллярные и венозные образцы были сопоставимы при анализе на одной и той же платформе (наклон = 1,01 [95% ДИ, 1,00–1,05], точка пересечения = 0 [95% ДИ, 0–0], $r^2 = 0,98$) [124]. Однако прямое сравнение капиллярной крови на исследуемом устройстве и венозной крови на референтных методах показало большую погрешность, как обсуждается далее.

Стабильность и хранение

Единственные известные ферменты для обработки ПКТ находятся внутриклеточно, поэтому малоизвестно о вкладе внеклеточных протеаз в деградацию ПКТ *in vitro*. Опубликованные данные не показали существенного изменения концентрации ПКТ при хранении при комнатной температуре в течение 24 часов [123,125]). Стабильность ПКТ может быть дополнительно продлена при хранении при более низких температурах, например, до 5 дней при 4°C и более 2 недель при $\leq -20^\circ\text{C}$ [123,125,126]. Ограниченные исследования показали, что до 3 циклов замораживания-оттаивания не оказывают существенного влияния на уровни ПКТ [123,125].

Ключевые выводы:

- ПКТ показывает отличное соответствие между артериальными и венозными образцами в обычных пробирках-вакутейнерах.
- Ограниченные данные предполагают, что капиллярная кровь может быть приемлемым методом для определения ПКТ, хотя необходимы дополнительные исследования.

8. СОПОСТАВИМЫ ЛИ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПКТ?

Хотя в настоящее время не существует истинного референсного метода для ПКТ, степень соответствия методики с BRAHMS Kryptor служит основой для определения



возможности использования общих клинических пороговых значений ПКТ. Несколько опубликованных исследований, описанных ранее, демонстрируют, что, хотя различные методы определения ПКТ в целом сопоставимы с BRAHMS Kryptor с приемлемым уровнем согласованности, существуют незначительные или умеренные систематические ошибки при анализе образцов пациентов, что указывает на отсутствие полной гармонизации методов. Эти систематические ошибки исключают возможность отслеживания динамики ПКТ при использовании разных методов и требуют применения, зависящих от методики референсных интервалов.

Важно отметить, что эти систематические ошибки также влияют на интерпретацию результатов ПКТ в клинических диапазонах принятия решений, особенно при низких концентрациях ПКТ, которые наиболее значимы для диагностических целей и принятия решений о назначении антибиотиков. Наш обзор показывает, что методики, использующие лицензированные BRAHMS реагенты, демонстрируют более сильную корреляцию с методом BRAHMS Kryptor по сравнению с другими, более новыми методами.

Наблюдаемые аналитические различия в этих исследованиях корреляции могут быть обусловлены множеством факторов, включая различные методы детекции, используемые доступными иммуноанализами, а также антителами к ПКТ, применяемыми в реагентах. Производители тест-систем обычно предоставляют ограниченную информацию или не предоставляют её вообще относительно дизайна антител или специфических эпитопов ПКТ, на которые направлены их анализы, хотя сообщается, что анализы BRAHMS используют два моноклональных антитела к сегментам кальцитонина и катакальцина соответственно [127].

Примечательно, что Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) имеет рабочую группу по стандартизации методов определения ПКТ, которая занимается разработкой и валидацией стандартных референсных материалов и референсной методики измерения ПКТ методом масс-спектрометрии с изотопным разведением [137]. Рабочая группа IFCC по стандартизации методов определения ПКТ указала, что анализы ПКТ семейства BRAHMS участвуют в программе гармонизации с использованием BRAHMS Kryptor в качестве референсного метода, что подтверждает наши выводы о лучшей корреляции анализов BRAHMS Kryptor по сравнению с другими методами [127].

Тем не менее, сохраняется потребность в референсных материалах более высокого порядка, чтобы все методы определения ПКТ могли быть гармонизированы. В настоящее время лабораториям, планирующим внедрение новых методов определения ПКТ, следует проводить тщательные исследования точности по сравнению с референсным методом, предпочтительно BRAHMS Kryptor или другим методом BRAHMS, и внимательно учитывать последствия для клинической интерпретации.



Кроме того, каждая лаборатория должна установить или верифицировать референсный интервал, специфичный для выбранной платформы. Лабораториям следует тесно сотрудничать с клиническими специалистами, такими как инфекционисты и члены команд по контролю антимикробной терапии, чтобы адаптировать алгоритмы интерпретации ПКТ к выбранному аналитическому методу.

Ключевые выводы:

- На данный момент не существует референсного метода для определения ПКТ. В качестве "золотого стандарта" следует рассматривать BRAHMS Kryptor, так как именно этот метод использовался в большинстве первоначальных клинических исследований, установивших клинические пороговые значения ПКТ.
- Для отслеживания динамики показателей ПКТ у одного пациента должен использоваться один и тот же метод анализа, поскольку в настоящее время отсутствует гармонизация методов и наблюдаются систематические различия между существующими методиками.
- Лабораториям, внедряющим определение ПКТ или меняющим метод анализа, необходимо: верифицировать или установить референсный интервал для своего метода, провести тщательные исследования корреляции с BRAHMS Kryptor или другим методом BRAHMS и использовать для исследований образцы пациентов, охватывающие клинически значимые диапазоны концентраций.

9. КАКИЕ ФАКТОРЫ МОГУТ ВЛИЯТЬ НА ИНТЕРПРЕТАЦИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ПКТ?

Правильная интерпретация результатов ПКТ требует тщательной оценки клинического состояния пациента и множества факторов, которые могут влиять на уровень ПКТ. Хотя ПКТ часто используется в качестве суррогатного маркера бактериальных инфекций, существуют состояния, при которых можно наблюдать повышение ПКТ при отсутствии бактериальной инфекции. Эти клинические ситуации включают воспалительные состояния, такие как тяжелая травма, различные обширные хирургические вмешательства и кардиогенный шок. Пациенты в этих условиях обычно требуют мониторинга на предмет системной инфекции. Однако интерпретация ПКТ должна проводиться с осторожностью в контексте этих не бактериальных повышений, особенно если острые воспалительные состояния возникают между последовательными измерениями ПКТ.

Хотя ПКТ может демонстрировать общее повышение при ожогах, некоторые исследования предполагают, что ПКТ все же может помочь различить септических и не септических ожоговых пациентов [111,138]. Некоторые не бактериальные инфекции, такие как малярия и некоторые грибковые инфекции, также могут вызывать непостоянное повышение ПКТ [139,140].

ПКТ обычно остается низким при вирусных инфекциях, так как его выработка подавляется интерфероном- γ , и это лежит в основе предложенного использования



ПКТ для различения бактериальных и вирусных инфекций. Однако повышение ПКТ наблюдалось при некоторых вирусных инфекциях, включая пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [141]. Этиология повышения ПКТ у некоторых пациентов с тяжелой формой COVID-19 до конца не изучена, и необходимы дальнейшие исследования для определения влияния других мешающих факторов, таких как бактериальная ко-инфекция.

Кроме того, пациенты с существенно нарушенной функцией почек могут не способны выводить ПКТ с нормальной скоростью, что потенциально может вызывать повышение его уровня [142]. Наконец, существует естественное повышение ПКТ у здоровых новорожденных сразу после рождения [143]. Хотя появляется все больше доказательств того, что ПКТ может играть роль в руководстве антибиотикотерапией у новорожденных, следует использовать специфические для новорожденных референсные диапазоны.

В целом, в случаях повышения ПКТ, обусловленного не бактериальными воспалительными процессами, традиционные клинические точки принятия решений по ПКТ для прогнозирования исходов и принятия решений о противомикробной терапии не будут действительны. Альтернативно, можно мониторировать кинетику ПКТ (увеличение или снижение со временем) и учитывать ее в контексте потенциального фонового повышения.

Ключевые выводы:

- Различные клинические ситуации, помимо бактериальной инфекции, могут вызывать повышение уровня ПКТ, включая травмы, хирургические вмешательства, шок и почечную дисфункцию.
- Интерпретация ПКТ требует осторожности в условиях не бактериальных воспалительных процессов, а его динамику не следует оценивать во время острых воспалительных событий.
- Стандартные клинические пороговые значения ПКТ не применимы при не бактериальном повышении его уровня.
- Для интерпретации ПКТ у новорожденных необходимо использовать возраст-специфические референсные диапазоны.

ВЫВОДЫ

Хотя в литературе накопилось множество РКИ, изучающих применение ПКТ, особенно в США после недавнего одобрения тестов FDA, существенные различия в дизайне исследований и популяциях пациентов затрудняют разработку конкретных рекомендаций по протоколам ПКТ, основанных на доказательствах. В целом, данные о применении ПКТ для прекращения антибиотикотерапии убедительны, особенно у тяжелобольных пациентов и при некоторых инфекциях нижних дыхательных путей, но отсутствуют для других клинических сценариев. Современные данные об использовании ПКТ для инициации антибиотикотерапии ограничены и не демонстрируют



преимуществ. В педиатрической и неонатальной практике некоторые исследования подтвердили роль протоколов на основе ПКТ в сокращении применения антибиотиков, однако у недоношенных новорожденных полезность ПКТ еще недостаточно изучена. Хотя повышение уровня ПКТ обычно коррелирует с неблагоприятными исходами, не установлены единые пороговые значения концентрации ПКТ для прогнозирования смертности. Рекомендации по интерпретации ПКТ должны учитывать используемый метод анализа, предпочтительно в сравнении с методом BRAHMS Kryptor, а мониторинг пациентов должен проводиться с использованием одного и того же аналитического метода. Улучшение исходов при использовании ПКТ более вероятно, когда тест применяется в сочетании с программами рационального использования антимикробных препаратов, институциональными алгоритмами интерпретации и инструментами поддержки клинических решений. Успешное внедрение ПКТ в клиническую практику требует междисциплинарного взаимодействия между специалистами лабораторной диагностики, фармацевтами и врачами-инфекционистами.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

American Association for Clinical Chemistry January 30, 2023.

<https://doi.org/10.1093/jalm/jfad007>