Прокальцитонин: между доказательствами и критическими проблемами.

*Аннотация*

Сепсис представляет собой угрожающую жизни органную дисфункцию, вызванную нарушением регуляции реакции хозяина на инфекцию. Это представляет собой одну из основных проблем здравоохранения во всем мире. К сожалению, диагностика сепсиса затруднена по многим причинам, включая отсутствие достаточно чувствительного и специфичного диагностического теста. Когда был открыт прокальцитонин (ПКТ), считалось, что он может стать лучшим тестом для выявления пациентов с сепсисом. Из источников, данных в доступной литературе в настоящее время ясно, что эффективность ПКТ в дифференциации инфекционных и неинфекционных форм синдрома системной воспалительной реакции у взрослых, а также в стратификации риска заболеваемости и смертности ограничена. Тем не менее, определение ПКТ может быть полезным инструментом для диагностики сепсиса новорожденных с поздним началом, бактериального менингита и других форм бактериальных инфекций, связанных с органами, и, прежде всего, его можно использовать для определения рационального использования антибиотиков у критических пациентов. Однако реальное влияние этого применения тестирования РСТ еще предстоит четко определить. Лаборатории должны предлагать неограниченное тестирование ПКТ только в отделениях интенсивной терапии (как помощь в принятии решения о продолжении или прекращении приема антибиотиков) и педиатрических отделениях. Для всех других клинических отделений лаборатория должна направлять запросы ПКТ и оказывать им поддержку в выборе наиболее подходящего подхода к тестированию.

1. **Введение**

Сепсис определяется как опасная для жизни органная дисфункция, вызванная нерегулируемым ответом хозяина на системную инфекцию [1]. Септический шок является наиболее тяжелой разновидностью сепсиса со значительно повышенной смертностью, вызванной глубокими нарушениями кровообращения и клеточного метаболизма [1]. Как сепсис, так и септический шок являются серьезными проблемами здравоохранения, от которых ежегодно страдают от 20 до 30 миллионов человек во всем мире, при этом смертность колеблется от < 10% до > 60% с увеличением тяжести заболевания [2].

Эффект лечения сепсиса чрезвычайно зависит от времени. Вероятность выживания пациентов максимальна, если антибиотики назначаются в течение 1 часа после клинической картины, и каждый час отсрочки введения антибиотиков приводит к значительному увеличению смертности от септического шока [3]. К сожалению, в большинстве случаев клинически трудно отличить пациента с органной дисфункцией, вызванной инфекцией, которой было бы полезно раннее лечение антибиотиками, и пациента, страдающего синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) из-за других причин. Стандартным диагностическим инструментом, доступным сегодня для бактериального сепсиса, является посев крови, который, к сожалению, требует нескольких часов для получения результатов и, что важно, неубедителен примерно в 40% случаев [4]. С другой стороны, необходимо найти баланс между агрессивным и преждевременным назначением антибиотиков всем пациентам с подозрением на сепсис и возможным вредом, связанным с ненужным лечением антибиотиками, с точки зрения лекарственной токсичности и бактериальной резистентности [5]. Следовательно, в течение многих лет возникала острая необходимость в поиске достаточно чувствительного и специфичного лабораторного биомаркера, который позволил бы отличить неинфекционный SIRS (синдрома системного воспалительного ответа) от сепсиса. Одним из таких биомаркеров, несомненно, является прокальцитонин (ПКТ). Поскольку его использование в качестве клинического биомаркера имеет много критических и нерешенных вопросов, в этом обзоре мы стремимся выделить и обсудить основные результаты, полученные на основе научных данных, полученных за 25 лет, прошедших с момента его открытия.

1. **Биохимические и биологические аспекты ПКТ**

ПКТ является членом семейства пептидов, родственных гену кальцитонина, амилинпрокальцитонин-адреномедуллин. Он состоит из 116 аминокислот (молекулярная масса 14 кДа) и является предшественником гормона кальцитонина [6]. Ген PCT (CALC-1) расположен на хромосоме 11 и кодирует препрогормон из 141 аминокислоты, состоящий из начальной сигнальной последовательности из 25 аминокислот, которая расщепляется сразу после трансляции белка. Последовательность РСТ включает аминоконцевую область РСТ, область кальцитонина и карбоксиконцевую область, называемую катакальцином. В нормальных условиях CALC-1 экспрессируется почти исключительно нейроэндокринными С-клетками щитовидной железы, а продуцируемый РСТ хранится в аппарате Гольджи, что оправдывает очень низкие концентрации, обнаруживаемые в кровотоке. Во время системных инфекций CALC-1 активируется и, следовательно, экспрессируется во всех клетках организма, что приводит к высвобождению повышенных количеств ПКТ в кровоток [7]. Многие воспалительные цитокины способствуют повышению уровня CALC-1, за исключением интерферона-γ, который снижает экспрессию CALC-1, что приводит к более низким концентрациям ПКТ, обнаруживаемым при вирусных инфекциях.

Период полураспада ПКТ составляет ~ 22–29 часов, а при бактериальных инфекциях его уровни начинают повышаться через 4 часа после начала заболевания и достигают пика между 12 и 24 часами, раньше, чем С-реактивный белок (СРБ), который достигает пика после 2–3 дня [4]. Важно отметить, что концентрации ПКТ значительно повышаются у новорожденных в течение первых трех дней жизни, а в последующие дни концентрации нормализуются до уровня взрослых [8]. Кроме того, ПКТ может быть повышен при других состояниях, таких как множественная травма, медуллярный рак щитовидной железы и тепловой удар [9–11]. Барасси и др. изучали биологическую вариабельность РСТ, оценив индивидуальный CV (коэффициент вариации) в 16% и межиндивидуальный CV в 22% [12]. Как и ожидалось от его метаболической регуляции, аналит имеет относительно высокую межиндивидуальную вариабельность с низким индексом индивидуальности, что подразумевает, что использование популяционных референтных интервалов или пределов принятия решений для интерпретации результатов одиночных ПКТ может быть неадекватным [13]. . Результаты можно лучше интерпретировать, выполняя серийные измерения у субъекта для обнаружения изменений концентрации выше, чем референтное значение изменения, которое представляет собой вариацию, необходимую между двумя серийными результатами, полученными от одного и того же человека, чтобы существенно различаться [13].

1. **ПКТ в диагностике бактериальных инфекций**
	1. *Бактериемия и сепсис у взрослых*

За прошедшие годы было проведено большое количество обсервационных исследований с целью определения диагностической точности ПКТ как маркера бактериемии и сепсиса у взрослых. Однако отсутствие эффективного диагностического золотого стандарта, с которым можно было бы сравнивать результаты, предвзятость при отборе субъектов, отсутствие согласия по оптимальным пороговым значениям, неоднородность зарегистрированных популяций и отсутствие стандартизации анализов ПКТ — все это способствует противоречивости и запутанности результаты этих исследований [14]. Многие авторы пытались получить результаты повышенной статистической мощности путем проведения метаанализа [15–24]. Как видно из таблицы 1, все мета-анализы дали принципиально схожие результаты. Диагностическая точность ПКТ, представленная площадями под сводными кривыми рабочих характеристик приемника (SROC-AUC), никогда не достигала 90%, за исключением исследования Ren et al. [20], которая включает лишь очень специфическую подгруппу взрослых пациентов (пострадавших от ожогов) и результаты которой не были подтверждены аналогичным метаанализом, проведенным позже Cabral et al. [22]. Совокупная чувствительность и специфичность не превышали 80%, а как положительные, так и отрицательные отношения правдоподобия, когда они были доступны, показали влияние результатов ПКТ на принятие клинических решений от небольшого до умеренного. Любопытно отметить, что, несмотря на достаточно схожие результаты, выводы разных исследователей были противоречивыми, что свидетельствовало о возможной предвзятости интерпретации данных. Большинство мета-анализов содержали положительные выводы, и большинство из них содержало некоторую форму чрезмерной интерпретации. Как прекрасно подчеркнуто McGrath et al. [25], это может привести к неоправданному оптимизму в отношении эффективности теста и ошибочным клиническим решениям и рекомендациям. В целом, эти данные демонстрируют умеренную диагностическую эффективность одного измерения ПКТ для выявления пациентов, страдающих бактериемией и сепсисом, как в смешанных популяциях, так и в определенных подгруппах, например, в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) или отделениях неотложной помощи (ОП).

Таблица 1

Данные опубликованных метаанализов, оценивающих диагностическую точность прокальцитонина при бактериемии и сепсисе.



**AUC**: площадь под кривой суммарной рабочей характеристики приемника (SROC); **CI**: доверительный интервал; **+LR**: положительное отношение правдоподобия, -**LR:** отрицательное отношение правдоподобия; **ICU**: отделение интенсивной терапии; **ED:** отделение неотложной помощи.

* 1. *Сепсис у новорожденных*

ПКТ, по-видимому, имеет аналогичную эффективность для диагностики сепсиса у новорожденных. Метаанализ Voulomanou et al. [26], включая 16 исследований с общим числом пациентов 1959, выявили совокупную чувствительность и специфичность 81% [95% доверительный интервал (ДИ): 74-87%] и 79% (69-87%), соответственно, с SROC-AUC 0,87 (95% ДИ: 0,84–0,90) и объединенные положительные и отрицательные отношения правдоподобия 3,9 (95% ДИ: 2,5–6,0) и 0,24 (0,17–0,34) соответственно. Поскольку значения ПКТ физиологически повышены в течение первых 72 ч жизни как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных [27,28], и это может усложнить интерпретацию маркеров, авторы дополнительно проанализировали полученные исследования, разделив их на две подгруппы для ранней сепсис новорожденных с поздним началом (в течение 72 ч от рождения). Пять исследований (535 пациентов) были включены в анализ точности диагностики ПКТ при позднем сепсисе. Совокупная чувствительность ПКТ для этой группы (90%; 95% ДИ: 73–97%) была значительно выше, чем в группе с ранним началом (76%; 95% ДИ: 68–82%), как и специфичность, которая составил 88% (95% ДИ: 72–96%) для группы с поздним началом и 76% (60–87%) для группы с ранним началом. SROC-AUC составлял 0,95 (0,93–0,97) в группе с поздним началом и только 0,78 (0,74–0,81) в группе с ранним началом. Положительные и отрицательные отношения правдоподобия составили 7,7 (3,1–18,9) и 0,11 (0,04–0,31) в группе с поздним началом и 3,2 (1,8–5,7) и 0,32 (0,23–0,43) в группе с ранним началом соответственно. Таким образом, диагностическая точность ПКТ кажется выше у новорожденных с поздним (> 72 ч жизни) сепсисом, чем у новорожденных с ранним сепсисом, хотя ограниченное количество доступных исследований не позволяет сделать однозначный вывод. Что касается этой темы, Chiesa et al. [29] указали на необходимость проведения исследований более высокого качества для получения более надежной информации, которая поможет принять решение об использовании и интерпретации результатов ПКТ при ведении новорожденных с сепсисом. В частности, это верно для новорожденных с ранним сепсисом, поскольку остается неясным, как интерпретировать концентрации ПКТ в первые 72 часа жизни. Особенности, которые, по-видимому, могут оказывать влияние на имеющиеся исследования, включают способ выбора целевой популяции и набор подходящих субъектов, описание эталонного стандарта для диагностики (или исключения) неонатального сепсиса и его обоснование, а также исследование популяции, в которой проводились тесты (период исследования, клинико-демографические особенности, распределение баллов по тяжести заболевания и т. д.) [29].

* 1. *Бактериальный менингит*

Как и при сепсисе, быстрая дифференциация между бактериальным и небактериальным происхождением острого менингита имеет решающее значение для того, чтобы как можно скорее начать адекватную терапию и снизить высокий риск заболеваемости и смертности, связанных с этим состоянием. Однако, как и в случае сепсиса и неинфекционного SIRS, две формы острого менингита имеют много общих клинических признаков, что делает дифференциальную диагностику достаточно сложной [30]. В настоящее время стандартом диагностики бактериального менингита является сочетание клинических признаков и лабораторных тестов, проводимых как в сыворотке (включая СРБ), так и в спинномозговой жидкости. Однако эти тесты характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью. Поэтому были проведены исследования для изучения способности ПКТ различать острый бактериальный и не бактериальный менингит. Эти исследования были включены в два недавних метаанализа. Виксе и др. [31] проанализировали 9 первичных исследований, включающих 725 взрослых пациентов, а Wei et al. [32] проанализировали 22 исследования с участием 2058 пациентов, в том числе 8 исследований с участием детей. Результаты двух метаанализов суммированы в таблице 2. В целом ПКТ, по-видимому, обладает превосходной способностью дифференцировать бактериальный менингит от других форм менингеального воспаления, о чем свидетельствуют значения SROC-AUC, близкие к 1,00. В частности, маркер кажется более специфичным, чем чувствительным.

* 1. *Прогнозирование поражения почечной паренхимы у детей с инфекциями мочевыводящих путей*

Интересным, хотя и малоизвестным, применением ПКТ является дифференциация острого пиелонефрита от инфекций нижних мочевыводящих путей (ИМП) у детей. Метаанализ Mantadakis et al. [33] рассмотрели 10 исследований с участием 627 пациентов. При исключении двух исследований низкого качества отношение шансов (ОШ) положительного ПКТ (> 0,5 мкг/л, измерено при поступлении) для выявления поражения почечной паренхимы составило 26,7 (95% ДИ: 10,3–69,4). Эти данные показали, что ПКТ имеет удовлетворительную точность для прогнозирования поражения почечной паренхимы у детей с ИМП. Это представляет интерес, поскольку может уменьшить количество дорогостоящих, обременительных и облучающих процедур, необходимых для демонстрации поражения почечной паренхимы или для оценки прогрессирования почечного повреждения у детей с ИМП. Совсем недавно проведенное исследование показало, что мультимаркерный подход с использованием ПКТ, анализа мочи и подсчета нейтрофилов в крови потенциально может исключить серьезные бактериальные инфекции, включая ИМП, бактериемию и менингит, у лихорадящих детей в возрасте ≤60 дней с очень высокой отрицательной прогностической ценностью [99,6% (95% ДИ: 98,4–99,9)] [34]. Однако эти данные нуждаются в дополнительной проверке.

Таблица 2

Данные опубликованных метаанализов, оценивающих диагностическую точность прокальцитонина при бактериальном менингите



**AUC**: площадь под кривой суммарной рабочей характеристики приемника (SROC); **CI**: доверительный интервал; **+LR**: положительное отношение правдоподобия, -**LR:** отрицательное отношение правдоподобия.

1. **ПКТ для прогностической оценки пациентов с сепсисом**

Прогностическая сила ПКТ оценивалась в основном у взрослых пациентов с сепсисом. Однако, как и в случае использования ПКТ для диагностики сепсиса, имеющиеся данные не поддерживают значение ПКТ в качестве единственного маркера для оценки прогноза пациента, даже несмотря на то, что измерение может быть полезным в сочетании с другими клиническими признаками. Арора и др. [35] сообщили о значительно более низких концентрациях ПКТ у выживших по сравнению с невыжившими пациентами с сепсисом, но не представили никаких данных о силе ПКТ для прогнозирования смертности. Метаанализ Liu et al. [36] сообщили о SROC-AUC, равном 0,77 (95% ДИ: 0,73–0,80), с чувствительностью и специфичностью 0,76 (0,67–0,82) и 0,64 (0,52–0,74) соответственно для прогноза смертности с помощью одного измерения ПКТ, которые описывают общую низкую прогностическую силу маркера. Более многообещающие результаты были получены Schuetz et al. [37], которые обнаружили значительно более высокую 28-дневную смертность от всех причин (отношение рисков: 2,05; 95% ДИ: 1,30–3,24) у пациентов с тяжелым сепсисом, у которых было снижение значений ПКТ <80% между исходным уровнем и 4-м днем лечения.

1. **ПКТ для рационального использования антибиотиков**

После того, как стало ясно, что ПКТ нельзя использовать в качестве единственного маркера для диагностики сепсиса или прогнозирования риска смертности у пациентов в критическом состоянии, акцент сместился на его использование в качестве маркера для определения начала и прекращения антибактериальной терапии у этих пациентов [14, 38]. Основными проблемами длительного лечения антибиотиками у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями, несомненно, являются риск развития микробной резистентности и эффекты лекарственной токсичности. Антибиотики следует назначать только пациентам с истинными бактериальными инфекционными процессами и прекращать, как только инфекция находится под контролем, что сокращает продолжительность воздействия лекарств с последующим положительным эффектом для пациента и снижением затрат для учреждения [5].

В 2004 г. Christ-Crain et al. [39] опубликовали первое исследование, посвященное влиянию лечения под контролем ПКТ на применение антибиотиков. Исследование показало, что назначение антибиотиков на основе концентрации ПКТ приводит к значительному сокращению назначаемых антибиотиков, продолжительности лечения, затрат на антибиотики на одного пациента и использования антибиотиков на 1000 дней наблюдения. Совсем недавно Schuetz и соавт. проанализировали существующую литературу и обнаружили, что доступны результаты 26 испытаний, посвященных эффекту лечения под контролем ПКТ при острых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (ИРТ), в которых приняли участие 6708 пациентов в 12 разных странах [40]. Из этих испытаний 13 были проведены в отделениях интенсивной терапии, 11 — в отделении неотложной помощи и два — в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. В метаанализе было обнаружено, что антибиотикотерапия под контролем ПКТ в значительной степени коррелирует со снижением количества назначений антибиотиков (скорректированное ОШ: 0,27, 95% ДИ: 0,24–0,32), побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков (скорректированное ОШ: 0,68, 95% ДИ: 0,57–0,82) и от продолжительности антибактериальной терапии (разница в днях: -1,83, 95% ДИ: от -2,15 до -1,5). Более того, терапия под контролем ПКТ оказалась безопасной, поскольку не наблюдалось увеличения продолжительности пребывания в стационаре, а 30-дневная смертность пациентов в группе ПКТ была несколько снижена. Данные этого мета-анализа были представлены в версии Кокрейновского обзора 2017 года под названием «Прокальцитонин для начала или отмены антибиотиков при острых инфекциях дыхательных путей» [41] и в синопсисе клинических данных, опубликованном в Журнале Американской медицинской ассоциации [41]. 42]. Примечательно, что Кокрейновская библиотека объявила, что первый автор уйдет с поста ведущего автора при обновлении обзора из-за конфликта интересов, нарушающего политику Кокрейн в отношении коммерческого спонсорства.

Несмотря на существенные данные, свидетельствующие об эффективности рационального использования антибиотиков под контролем ПКТ, существует одно важное ограничение: большинство опубликованных исследований проводились в основном в Европе (в основном в Швейцарии) и Китае, часто одними и теми же группами; поэтому выводы нельзя распространять на другие группы населения во всем мире, где подходы к назначению антибиотиков могут существенно различаться. Эта проблема была отмечена в рекомендациях Американского общества инфекционистов (IDSA) от 2016 г. по внедрению программ рационального использования антибиотиков [43]. В рекомендациях предлагается использовать серийные измерения ПКТ, чтобы помочь снизить использование антибиотиков в отделениях интенсивной терапии, но подчеркивается, что сила рекомендации для учреждений Соединенных Штатов (США) слаба и подтверждается доказательствами среднего качества.

Еще одним ограничением исследований антибиотикотерапии под контролем ПКТ являются строго контролируемые условия, в которых проводились исследования, в отличие от ситуаций, наблюдаемых в «реальной жизни». Одно исследование было проведено в 2012 г. с целью валидации лечения антибиотиками под контролем ПКТ при инфекциях нижних дыхательных путей в реальных условиях [44]. Результаты показали, что алгоритм ПКТ может эффективно снизить использование антибиотиков без увеличения риска осложнений. Однако, опять же, у этого исследования были некоторые важные ограничения, такие как его наблюдательный дизайн, тот факт, что подавляющее большинство участвующих центров (10 из 14) находились в Швейцарии и только один в США (в котором соответствие алгоритму ПКТ составляла всего 35%), а затраты на тестирование были высокими. Чрезвычайно сложно предсказать уровень приверженности назначению антибиотиков под контролем ПКТ за пределами строгих условий контролируемых исследований, поскольку в условиях «реальной жизни» невозможно и, возможно, неэтично исключать субъективную клиническую оценку врачей, когда необходимо принять терапевтическое решение.

Что касается учреждений первичной медико-санитарной помощи, где чаще всего происходит чрезмерное использование антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей, было проведено только два небольших исследования [45,46]. Оба исследования показали, что терапия под контролем ПКТ у пациентов с инфекциями дыхательных путей была связана со значительным сокращением назначения антибиотиков. Метаанализ данных отдельных пациентов, проведенный с использованием результатов этих двух исследований, показал, что основной эффект тестирования ПКТ заключался в снижении использования антибиотиков с уменьшением общего воздействия антибиотиков на 2,4 дня [47]. Однако анализ в подгруппах не подтвердил эффективность подхода у пациентов с острым тонзиллитом, острым ларингитом или трахеитом, которые представляют собой преобладающие причины инфекций дыхательных путей в первичной медико-санитарной помощи. Наконец, что важно, преимущества СРБ не были показаны. Поскольку первичная медико-санитарная помощь, вероятно, является местом, в котором антибиотики чаще всего используются не по назначению, необходимы дополнительные усилия для получения надежных доказательств того, что рекомендации РСТ по противомикробной терапии работают в этих условиях.

Что касается новорожденных с подозрением на сепсис с ранним началом, Stocker et al. [8] недавно обнаружили, что принятие решений под контролем ПКТ превосходит стандартную помощь в сокращении продолжительности лечения антибиотиками. Однако безопасность применения алгоритма ПКТ определить не удалось из-за низкой частоты осложнений.

**ПОДОЗРЕНИЕ СЕПСИСА У КРИТИЧЕСКИ БОЛЬНОГО ПАЦИЕНТА**

**Получите исходный ПКТ, но не используйте значение для принятия решения о введении антибиотиков.**

**Повторяйте ПКТ ежедневно**

**Прекратить прием антибиотиков при снижении ПКТ более чем на 80% от пикового значения (и при клиническом улучшении состояния пациента)**

*Рис.1 Пример управляемого прокальцитонином (ПКТ) алгоритма рационального использования антибиотиков у пациентов в критическом состоянии, использованного в учреждении авторов.*

* 1. *Алгоритмы рационального использования антибиотиков под руководством ПКТ*

Как обсуждалось выше, из-за относительно высокой индивидуальной биологической вариабельности ПКТ [12] фиксированные пороговые значения могут быть не лучшим вариантом для интерпретации результатов ПКТ. Однако, если они используются, пороговые значения должны быть адаптированы к конкретным клиническим условиям. Например, у пациентов отделения неотложной помощи с инфекциями нижних дыхательных путей значения ПКТ < 0,1 мкг/л указывают на маловероятность бактериальной этиологии, в то время как значения > 0,5 мкг/л указывают на высокую вероятность этой этиологии и убедительно подтверждают назначение антибиотиков [48]. В ОИТ та же информация получается при значениях ПКТ < 0,25 мкг/л и ≥1,0 ​​мкг/л соответственно [49].

Присущий РСТ «недостаток» проявления высокой индивидуальности должен быть преодолен путем серийных измерений биомаркеров. Алгоритмы, предлагаемые для назначения антибиотиков под контролем ПКТ, должны включать измерения ПКТ каждые 24–48 ч, учитывая период полувыведения биомаркера, с прекращением приема антибиотиков, если достигается значительное снижение концентрации ПКТ в сыворотке крови по сравнению с пиковым значением (рис. 1). Примером такого алгоритма является алгоритм, предложенный авторами исследования PRO-RATA [49]. Этот алгоритм, который, вероятно, является наиболее известным и принятым во всем мире, способствует прекращению приема антибиотиков у пациентов с сепсисом в отделении интенсивной терапии, если ПКТ снижается на ≥80% от пиковой концентрации.

1. **Стоимость РСТ: камень преткновения**

Вопрос о том, перевесит ли вероятная экономия средств, связанная с сокращением использования антибиотиков (и снижением побочных эффектов, связанных с антибиотиками), накопленные затраты на тестирование ПКТ в соответствии с описанными алгоритмами, остается нерешенным. Текущие оценки в нашем учреждении (два разных поставщика ПКТ), подтвержденные независимыми авторами на другом континенте [50], указывают на стоимость ПКТ за тест ~25–30 €, включая расходы на все необходимые измерения калибраторов, контролей и расходных материалов. в то время как ежедневная стоимость лечения антибиотиками инфекций у пациентов в ОИТ оценивается между 114 и 384 € [50,51]. Поэтому важно установить, является ли тестирование ПКТ рентабельным. Используя анализ минимизации затрат, Heyland et al. обнаружили, что в среднем терапия под контролем ПКТ может сэкономить около 340 евро на одного пациента ОИТ. Аналогичная экономия (~ 320 евро) была позже оценена Deliberato et al. [52]. Однако эти оценки были получены путем применения данных контролируемых исследований, проведенных в оптимальных условиях, с последовательным применением алгоритмов ПКТ. Как упоминалось ранее, многие клиницисты могут, однако, не желать прерывать антимикробную терапию на основании результатов лабораторных исследований, и это может привести к ситуации, когда серия измерений ПКТ проводится бесполезно, что буквально выбрасывает «деньги на ветер» [53]. По нашему опыту, ежедневный мониторинг ПКТ часто продолжается у многих пациентов ОИТ в течение длительных периодов времени, даже несмотря на то, что концентрации ПКТ в сыворотке остаются постоянно низкими по сравнению с пиковым значением. Чтобы исправить эту ситуацию, мы недавно решили ввести стандартный комментарий в отчет РСТ, чтобы предупредить интенсивистов, когда будет достигнуто 80% снижение от пика. Это привело к общему сокращению количества запросов РСТ на 10%. Таким образом, управление постаналитической фазой тестирования РСТ в отделении интенсивной терапии может помочь повысить уместность запроса РСТ.

Национальный институт исследований в области здравоохранения Великобритании выпустил отчет об оценке медицинских технологий, в котором оценивается экономическая эффективность рационального использования антибиотиков на основе ПКТ [54]. В документе сделан вывод о том, что, согласно научным данным, алгоритмы, управляемые PCT, могут снизить воздействие антибиотиков у пациентов отделения интенсивной терапии с сепсисом и у пациентов с инфекциями дыхательных путей, поступающих в отделение неотложной помощи, без негативного влияния на клинический исход, но с очень небольшим увеличением лет жизни с поправкой на качество и экономией средств. Авторы пришли к выводу, что необходимы дальнейшие исследования высокого качества, в которых контрольная группа аналогична группе вмешательства во всех отношениях, кроме использования тестирования ПКТ, чтобы определить, связаны ли какие-либо наблюдаемые эффекты с самой ПКТ или с эффектом введения протоколизированной помощи. Схема того, как должны быть разработаны эти рандомизированные испытания, основанные на результатах, представлена ​​на рис. 2 [55].

Исследование Procalcitonin and Survival было рандомизированным многоцентровым исследованием, в котором приняли участие 1200 пациентов в 9 отделениях интенсивной терапии по всей Дании, в котором оценивали, соответствуют ли ежедневные измерения ПКТ и немедленные диагностические и терапевтические ответы патологическим значениям (определяемым как ПКТ ≥1,0 ​​мкг/л) и ежедневным дневные изменения биомаркеров (снижение <10% по сравнению с предыдущим днем) могут снизить 28-дневную смертность критически больных пациентов [56]. Исследование не выявило различий в смертности между группами ПКТ и группами, получавшими только стандартную медицинскую помощь (отношение рисков: 0,98; 95% ДИ: 0,83–1,16). Кроме того, в группе ПКТ продолжительность пребывания в ОИТ увеличилась на один день (P = 0,004), а продолжительность дыхательной недостаточности, определяемая по частоте ИВЛ в день ОИТ, увеличилась на 4,9% (95% ДИ : 3,0%–6,7%). Наконец, пациенты в группе ПКТ имели низкую предполагаемую скорость клубочковой фильтрации в течение большего количества дней и нуждались в диализе в течение более длительного времени. Авторы пришли к выводу, что стратегия под контролем ПКТ, использованная в их исследовании, не улучшила выживаемость и привела к повреждению органов и увеличению продолжительности госпитализации в ОИТ. Другое недавнее рандомизированное многоцентровое исследование, проведенное среди пациентов с подозрением на инфекцию нижних дыхательных путей, поступивших в отделение неотложной помощи, также не смогло показать превосходство подходов под контролем ПКТ [57]. Предоставление значений ПКТ вместе с инструкциями по их интерпретации не привело к сокращению использования антибиотиков по сравнению с обычным уходом.

Критерии исхода: клинические события, продолжительность пребывания и т.д.

еибывания

Прекратить лечение

Выполненные критерии

Алгоритм под контролем ПКТ

Последовательные пациенты отделения интенсивной терапии с сепсисом

Рандомизация

Протоколизированный подход к принятию решений

Прекратить лечение

*Рис.2. Схема рандомизированного исследования, основанного на результатах, по оценке алгоритма, управляемого прокальцитонином (ПКТ). ОИТ, отделение интенсивной терапии.*

1. **Заключение**

В октябре 2015 г. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании опубликовал руководство по использованию ПКТ-тестирования для диагностики и мониторинга сепсиса [58]. Изучив доступную литературу, в документе сделан вывод о том, что недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать использование ПКТ для диагностики бактериальной инфекции и принятия решений относительно антибактериальной терапии. Тем не менее ПКТ, по-видимому, помогает реаниматологам в принятии решения о продолжении или прекращении приема антибиотиков у пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей [41]. Если последовательно применять алгоритмы под руководством ПКТ, они могут помочь снизить затраты на госпитализацию. Кроме того, ПКТ можно заказать в педиатрии, т.е. у новорожденных с подозрением на сепсис или у детей с подозрением на менингит, даже несмотря на то, что необходимо знать и учитывать сопутствующие факторы, такие как физиологические высокие уровни биомаркеров в первые 72 часа жизни.

Остаточные ограничения включают высокий уровень несоблюдения протоколов, основанных на ПКТ, ограниченную ценность отдельных измерений ПКТ и повышенную стоимость тестов (таблица 3).

По всем этим причинам кажется разумным, чтобы лаборатории предлагали тестирование ПКТ в отделениях интенсивной терапии (для помощи в принятии решения о продолжении или прекращении приема антибиотиков) и педиатрических отделениях (для диагностики позднего сепсиса у новорожденных или бактериального менингита или пиелонефрита у детей). Для всех других клинических отделений запросы ПКТ должны направляться лабораторными специалистами, которые должны обсудить с клиническими запросчиками клиническое подозрение, подтверждающее запрос ПКТ, в дополнение к другим уже доступным тестам (например, СРБ). Это может помочь повысить уместность запроса и сохранить рентабельность, избегая ненужного тестирования [59].

**Таблица 3.**

Что следует помнить для надлежащего использования теста на прокальцитонин (ПКТ).

– ПКТ является плохим диагностическим/прогностическим маркером сепсиса.

– ПКТ является надежным маркером, помогающим реаниматологам принять решение о прекращении приема антибиотиков. Продолжительность приема антибиотиков под контролем ПКТ является проверенным подходом к предотвращению чрезмерного потребления антибиотиков в условиях отделения интенсивной терапии.

– ПКТ может быть полезен в педиатрии, но его интерпретация может быть затруднена из-за некоторых искажающих факторов.

– Остаточные ограничения включают:

* Высокий уровень несоблюдения протоколов РСТ
* Само по себе «однократное» измерение ПКТ имеет ограниченную ценность
* Высокая стоимость теста

– Недостаточно данных, чтобы рекомендовать широкое использование РСТ в системе здравоохранения: рекомендуется проверять запросы на РСТ.

**Использованная литература**

[1] M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour, et al., The third international consensus

definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3), JAMA 315 (2016) 801–810.

[2]The World Sepsis Declaration. www.worldsepsisday.org, accessed on March 9th,

2019.

[3] A. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani, et al., Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016, Crit. Care Med. 45 (2017) 486–552. [4] S.D. Carrigan, G. Scott, M. Tabrizian, Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis, Clin. Chem. 50 (2004) 1301–1314.

[5] M. Klompas, T. Calandra, M. Singer, Antibiotics for sepsis - finding the equilibrium, JAMA 320 (2018) 1433–1434.

[6] S. Russwurm, M. Wiederhold, M. Oberhoffer, et al., Molecular aspects and natural source of procalcitonin, Clin. Chem. Lab. Med. 37 (1999) 789–797.

[7] M. Meisner, Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin, Clin. Chim. Acta 323 (2002) 17–29.

[8] M. Stocker, W. Van Herk, S. El Helou, et al., Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns), Lancet 390 (2017) 871–881.

[9] O. Mimoz, J.F. Benoist, A.R. Edouard, et al., Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome, Intensive Care Med. 24 (1998) 185–188.

[10] P. Trimboli, R. Lauretta, A. Barnabei, et al., Procalcitonin as a postoperative marker in the follow-up of patients affected by medullary thyroid carcinoma, Int. J. Biol. Markers 33 (2018) 156–160.

[11] E.S. Nylen, A. Alarifi, K.L. Becker, et al., Effect of classic heat stroke on serum procalcitonin, Crit. Care Med. 25 (1997) 1362–1365.

[12] A. Barassi, F. Pallotti, G.V. Melzi d'Eril, Biological variation of procalcitonin in healthy individuals, Clin. Chem. 50 (2004) 1878.

[13] F. Braga, M. Panteghini, Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: an update, Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 53 (2016) 313–325.

[14] P. Schuetz, W. Albrich, M. Christ-Crain, et al., Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy, Expert Rev. Anti-Infect. Ther. 8 (2010) 575–587.

[15] B. Uzzan, R. Cohen, P. Nicolas, et al., Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and metaanalysis, Crit. Care Med. 34 (2006) 1996–2003.

[16] A.E. Jones, J.F. Fiechtl, M.D. Brown, et al., Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis, Ann. Emerg. Med. 50 (2007) 34–41.

[17] B.M.P. Tang, G.D. Eslick, J.C. Craig, A.S. McLean, Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis, Lancet Infect. Dis. 7 (2007) 210–217.

[18] C. Wacker, A. Prkno, F.M. Brunkhorst, P. Schlattmann, Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis, Lancet Infect. Dis. 13 (2013) 426–435.

[19] S.H. Hoeboer, P.J. Van Der Geest, D. Nieboer, A.B.J. Groeneveld, The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis, Clin. Microbiol. Infect. 21 (2015) 474–481.

[20] H. Ren, Y. Li, C. Han, H. Hu, Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: a meta-analysis, Burns 41 (2015) 502–509.

[21] Y. Liu, J.H. Hou, Q. Li, et al., Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis, SpringerPlus 5 (2016) 2091–3000.

[22] L. Cabral, V. Afreixo, L. Almeida, J.A. Paiva, The use of procalcitonin (PCT) for diagnosis of sepsis in burn patients: a meta-analysis, PLoS ONE 11 (2016) e0168475.

[23] C.C. Wu, H.M. Lan, S.T. Han, et al., Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis, Ann. Intensive Care 7 (2017) 91–106. [24] M. Tan, Y. Lu, H. Jiang, L. Zhang, The diagnostic accuracy of procalcitonin and Creactive protein for sepsis: a systematic review and meta-analysis, J. Cell. Biochem. 120 (2019) 5852–5859.

[25] T.A. McGrath, M.D.F. McInnes, N. van Es, M.M.G. Leeflang, D.A. Korevaar, P.M.M. Bossuyt, Overinterpretation of research findings: evidence of "spin" in systematic reviews of diagnostic accuracy studies, Clin. Chem. 63 (2017) 1353–1362.

[26] E.K. Vouloumanou, E. Plessa, D.E. Karageorgopoulos, et al., Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis, Intensive Care Med. 37 (2011) 747–762.

[27] C. Chiesa, A. Panero, N. Rossi, et al., Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates, Clin. Infect. Dis. 26 (1998) 664–672.

[28] D. Turner, C. Hammerman, B. Rudensky, et al., Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram, Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 91 (2006) F283–F286.

[29] C. Chiesa, L. Pacifico, J.F. Osborn, et al., Early-onset neonatal sepsis: still room for improvement in procalcitonin diagnostic accuracy studies, Medicine (Baltimore) 94 (2015) e1230–e1239.

[30] D. Van de Beek, J. De Gans, L. Spanjaard, et al., Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis, N. Engl. J. Med. 351 (2004) 1849–1859.

[31] J. Vikse, B.M. Brandon Michael Henry, J. Roy, et al., The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and metaanalysis, Int. J. Infect. Dis. 38 (2015) 68–76.

[32] T.T. Wei, Z.D. Zhi-De Hu, B.D. Qin, et al., Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis, Medicine (Baltimore) 95 (2016) e3079–e3087. [33] E. Mantadakis, E. Plessa, E.K. Vouloumanou, et al., Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies, J. Pediatr. 155 (2009) 875–881.e1.

[34] N. Kuppermann, P.S. Dayan, D.A. Levine, et al., A clinical prediction rule to identify febrile infants 60 days and younger at low risk for serious bacterial infections, JAMA Pediatr. (2019 Feb 18), https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.5501 (Epub ahead of print).

[35] S. Arora, P. Singh, P.M. Singh, A. Trikha, Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic review and meta-analysis, Shock 43 (2015) 212–221.

[36] D. Liu, L. Su, G. Han, Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis, PLoS ONE 10 (2015) e0129450.

[37] P. Schuetz, R. Birkhahn, R. Sherwin, et al., Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) study, Crit. Care Med. 45 (2017) 781–789.

[38] P. Schuetz, M. Christ-Crain, B. Mueller, Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections - hope for hype, Swiss Med. Wkly. 139 (2009) 318–326.

[39] M. Christ-Crain, D. Jaccard-Stolz, R. Bingisser, et al., Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial, Lancet 363 (2004) 600–607.

[40] P. Schuetz, Y. Wirz, R. Sager, et al., Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis, Lancet Infect. Dis. 18 (2018) 95–107.

[41] P. Schuetz, Y. Wirz, R. Sager, et al., Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections (eview), Cochrane Database Syst. Rev. (10) (2017) CD007498.

[42] P. Schuetz, Y. Wirz, B. Mueller, Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy in acute upper and lower respiratory tract infections, JAMA 319 (2018) 925–926.

[43] T.F. Barlam, S.E. Cosgrove, L.M. Abbo, et al., Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America, Clin. Infect. Dis. 62 (2016) e51–e77.

[44] W.C. Albrich, F. Dusemund, B. Bucher, et al., Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in “real life”, Arch. Intern. Med. 172 (2012) 715–722.

[45] M. Briel, P. Schuetz, B. Mueller, et al., Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care, Arch. Intern. Med. 168 (2008) 2000–2007.

[46] O. Burkhardt, S. Ewig, U. Haagen, et al., Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection, Eur. Respir. J. 36 (2010) 601–607.

[47] J. Odermatt, N. Friedli, A. Kutz, et al., Effects of procalcitonin testing on antibiotic use and clinical outcomes in patients with upper respiratory tract infections. An individual patient data meta-analysis, Clin. Chem. Lab. Med. 56 (2017) 170–177.

[48] P. Schuetz, M. Christ-Crain, W. Albrich, et al., Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study, Virulence 1 (2010) 88–92.

[49] L. Bouadma, C.E. Luyt, F. Tubach, et al., Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial, Lancet 375 (2010) 463–474.

[50] D.K. Heyland, A.P. Johnson, S.C. Reynolds, J. Muscedere, Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation, Crit. Care Med. 39 (2011) 1792–1799.

[51] D.M. Vandijck, M. Depaemelaere, S.O. Labeau, et al., Daily cost of antimicrobial therapy in patients with intensive care unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection, Int. J. Antimicrob. Agents 31 (2008) 161–165.

[52] R.O. Deliberato, A.R. Marra, P.R. Sanches, et al., Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting, Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 76 (2013) 266–271.

[53] A.W.S. Fung, D. Beriault, E.P. Diamandis, et al., The role of procalcitonin in diagnosis of sepsis and antibiotic stewardship: opportunities and challenges, Clin. Chem. 63 (2017) 1436–1441.

[54] M. Westwood, B. Ramaekers, P. Whiting, et al., Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis, Health Technol. Assess. 19 (v-xxv) (2015) 1–236.

[55] Panteghini M. Cardiac, Is this biomarker ready for the prime time? Scand. J. Clin. Lab. Invest. 70 (Suppl. 242) (2010) 66–72.

[56] J.U. Jensen, L. Hein, B. Lundgren, et al., Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial, Crit. Care Med. 39 (2011) 2048–2058.

[57] D.T. Huang, D.M. Yealy, M.R. Filbin, et al., Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection, N. Engl. J. Med. 379 (2018) 236–249.

[58] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidance, Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis (Advia Centaur Brahms PCT assay, Brahms PCT sensitive Kryptor assay, Elecsys Brahms PCT assay, Liaison Brahms PCT assay and Vidas Brahms PCT assay), Published: 7 October www.nice.org.uk/ guidance/dg18, (2015) (Accessed March 2019).

[59] S. Ferraro, M. Panteghini, The role of laboratory in ensuring appropriate test requests, Clin. Biochem. 50 (2017) 555–561.