

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-3s1-32-42

Цитирование: Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Терещенко И.В., Дмитриева Н.В. Преимущества и недостатки использования прокальцитонина в клинике. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:32-42

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В КЛИНИКЕ

Н.С. Багирова, И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, И.В. Терещенко, Н.В. Дмитриева

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Для корреспонденции: nbagirova@mail.ru;

Резюме: В качестве дополнения к другим клиническим и лабораторным параметрам прокальцитонин (ПКТ) предоставляет диагностическую, прогностическую и терагностическую информацию, и прежде всего при сепсисе и инфекциях дыхательных путей. ПКТ информативен при проведении дифференциальной диагностики между лихорадкой инфекционной и неинфекционной природы, бактериальной и вирусной этиологии. При бактериальном сепсисе уровень ПКТ значительно возрастает (обычно более 2 нг/мл), снижаясь при адекватной антибактериальной терапии (АБТ). При вирусных инфекциях значения ПКТ остаются в пределах нормы или незначительно повышаются. У здоровых людей ПКТ не более 0,01 нг/мл, при вирусных инфекциях — редко более 1 нг/мл. ПКТ как прогностический маркер дает возможность корректировать проведение дальнейших диагностических исследований, использовать иные терапевтические стратегии, прежде всего в отношении антимикробной терапии. Введение ПКТ в алгоритм лечения требует серии исследований уровня ПКТ, но не однократного его определения. Эффективное лечение связано с активным снижением уровня ПКТ, тогда как длительно сохраняющийся высокий уровень, как правило, сопровождается летальным исходом. При локализованном очаге инфекции ПКТ рассматривают как прогностический фактор: увеличение ПКТ при повторных исследованиях (интервал 12–24 часа) свидетельствует о генерализации инфекции. Для взрослых пациентов рекомендовано прекратить АБТ, если концентрация ПКТ снизилась на 80% или более от его пикового значения, или когда она достигла значения 0,5 нг/мл или ниже. После оперативного вмешательства при сепсисе уровень ПКТ $\geq 2,0$ нг/мл является наиболее чувствительным и специфичным показателем бактериального сепсиса, когда следует немедленно начать АБТ после тщательного клинического обследования, нужен контроль уровня ПКТ каждые 1–2 дня после начала АБТ. Уровень ПКТ $< 0,5$ нг/мл является безопасным для отмены АБТ у пациентов с сепсисом в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Несмотря на то, что ПКТ не является совершенно специфичным для бактериальных инфекций, его концентрации повышаются и снижаются в соответствии с состоянием инфекционного процесса и его последующим разрешением, и положительно связаны с его тяжестью. К сожалению, мало доказательств в отношении эффективности и безопасности применения ПКТ у детей и новорожденных, а также в онкологии. Необходимы дальнейшие исследования в более однородных группах пациентов. Нет единого мнения о пороговых значениях ПКТ при различных ситуациях, а также нет международного стандарта по методам определения ПКТ.

Ключевые слова: прокальцитонин, онкологические пациенты, сепсис, фебрильная нейтропения

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис и тяжелые инфекции остаются одной из актуальных проблем из-за высокой летальности, несмотря на все современные методы лечения. Зачастую это происходит из-за отсроченной постановки диагноза и начала терапии, а также сложностей в оценке ее эффективности. Высокие уровни ПКТ специфичны для сепсиса и отмечаются достаточно рано, уже примерно через 3 часа. Следовательно, диагностическая ценность определения концентрации ПКТ весьма высока.

Сложная патофизиология сепсиса делает маловероятным предположение, что один биомаркер может предоставить достаточную информацию о нарушении реакции

хозяина на инфекцию. Более 178 биомаркеров были оценены в контексте диагностики и прогнозирования сепсиса. Ни один из них не является достаточно чувствительным и специфичным, чтобы его можно было использовать отдельно в лечении пациента в критическом состоянии [1]. Прокальцитонин (ПКТ), безусловно, является наиболее изученным биомаркером и единственным примером, который часто применяется как часть лечения сепсиса для определения продолжительности и оптимального выбора дозировок антибиотиков [2].

Выработка ПКТ индуцируется в ответ на воздействие микробных токсинов и определенных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6), поступает в кровоток, где можно провести его количественное определение. Продукция ПКТ подав-

ляется определенными цитокинами, выработка которых происходит в ответ на вирусную инфекцию (интерферон- γ). Селективный клеточный механизм делает ПКТ полезным диагностическим биомаркером, который более специфичен для диагностики бактериальных инфекций в сравнении с другими маркерами воспаления и позволяет отличить бактериальные инфекции от других воспалительных реакций или вирусных инфекций [3,4].

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ПКТ, НЕ СВЯЗАННОЕ С СИСТЕМНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Повышение уровня ПКТ возможно и при других обстоятельствах, не связанных с системной бактериальной инфекцией:

- новорожденные младше 48 часов (физиологическое повышение);
- легочная недостаточность вследствие интерстициального токсического пульмонита (острый респираторный дистресс-синдром);
- первые дни после перенесенной серьезной травмы, обширного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, лечения антителами и другими препаратами, стимулирующими выработку провоспалительных цитокинов;
- инвазивные грибковые инфекции;
- обострения, вызванные *Plasmodium falciparum* (малярия)
- кардиогенный шок;
- длительные тяжелые нарушения перфузии органов;
- некоторые онкологические заболевания;
- системные васкулиты;
- болезнь Бехчета;
- гранулематоз Вегенера;
- синдром Гудпасчера;
- болезнь Кавасаки.

Оперативное вмешательство само по себе сопровождается повышением уровней ПКТ разной степени и продолжительности. После операции уровень ПКТ немедленно повышается в ответ на операционный стресс, но при отсутствии осложнений должно наблюдаться быстрое его снижение (на 50% каждые 2 дня). Если уровень ПКТ продолжает нарастать через 24 часа или уменьшается медленно, то, вероятно, послеоперационный период осложнился инфекцией [5].

ОБРАЗЕЦ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПКТ

Для определения ПКТ используются образцы сыворотки или плазмы. На интерпретацию результатов не влияет присутствие в образце липидов или билирубина, но уровень гемоглобина (свободный гемоглобин) крови более 5 г/дл может исказить результат (то есть гемолизированная сыворотка или плазма нежелательна для исследования). Показатели ПКТ в сыворотке стабильны

при комнатной температуре, устойчивы к нагреванию, заморозке, повторному размораживанию. Образцы сыворотки легко получить для исследования. Все это обеспечивает удобство использования метода определения ПКТ в рутинной практике. В ликворе, равно как и во многих других биологических жидкостях (кроме сыворотки), ПКТ не увеличивается. Уровень ПКТ повышен в образцах гнойной плевральной или асцитической жидкости, но он всегда ниже, чем в сыворотке [6, 7].

МЕСТО ПКТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Определение ПКТ в сыворотке не является единственным необходимым исследованием и не заменяет тщательную клиническую оценку пациента или клиническую интуицию врача. Введение ПКТ в состав скрупулезно разработанных клинических алгоритмов обеспечивает получение дополнительной полезной информации и помогает врачу принимать обоснованные клинические решения в каждом конкретном случае. Как и при проведении других диагностических исследований, знание преимуществ и ограничений, связанных с ПКТ, лежит в основе безопасности и эффективности его применения в клинической практике.

Острые респираторные инфекции составляют значительную долю в структуре инфекций нижних дыхательных путей. По оценкам специалистов, в 2015 году во всем мире от подобных инфекций умерли 2,74 миллиона человек [8]. Несмотря на то, что именно вирусы нередко являются причиной острых респираторных инфекций, антибиотики часто используются для лечения этих заболеваний. В США около 40 миллионов амбулаторных больных получали антибиотики при респираторных инфекциях в 2007–2002 годах [9, 10]. Врачам крайне сложно проводить дифференциальный диагноз между бактериальными и вирусными инфекциями дыхательных путей у взрослых, а также обострением других хронических респираторных заболеваний из-за частичного совпадения клинических симптомов, что однозначно приводит к чрезмерному использованию антибиотиков в этой группе пациентов.

Пограничные значения ПКТ (cut-offs) для клинического принятия решения (например, для решения вопроса о назначении и длительности антимикробной терапии) зависят от клинической ситуации. Например, для больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и подозрением на инфекционное осложнение имеют значение более низкие уровни ПКТ по сравнению с больными с травмой без сопутствующего заболевания. Антимикробная терапия при ХОБЛ влияет на выздоровление только в определенных случаях. В статье Stolz D. С соавт. оценена эффективность и надежность метода определения ПКТ в группе больных с ХОБЛ при сравнении результатов с аналогичной группой, в которой применялся стандартный подход к терапии с применением антибиотиков. Полученные результаты достоверно подтверждают, что использование комплексного подхода с определением уровня ПКТ у больных с ХОБЛ

Обзоры и аналитика

позволило снизить назначение антимикробных препаратов с 72% до 40% ($p < 0,0001$). Решение о том, назначить или отменить антимикробные препараты, о длительности терапии антибиотиками должно быть переоценено в течение 6–24 часов на основании клинической картины и уровня ПКТ [11].

Современные данные рандомизированных исследований и мета-анализов формируют убедительные доказательства того, что усилия по борьбе с чрезмерным назначением антибиотиков под контролем ПКТ приводят к снижению использования антибиотиков и побочных эффектов от антибиотикотерапии (АБТ), что в свою очередь связано с повышением выживаемости пациентов. Это особенно очевидно в случае респираторной инфекции и сепсиса [12–18].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПКТ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Диагностическая роль ПКТ

Лечение с привлечением мониторинга ПКТ может способствовать более ранней диагностике неинфекционных причин острых респираторных заболеваний, таких как исключение бактериальной инфекции у пациентов с декомпенсированной застойной сердечной недостаточностью, и привести к быстрому началу соответствующей терапии [19, 20].

Существующие руководства и формуляры обычно рекомендуют стандартные схемы приема антибиотиков и длительности терапии при различных ситуациях. Этот подход используется потому, что традиционные методы диагностики не могут определить в режиме реального времени момент, когда произошла эрадикация возбудителя инфекции, и антибиотики больше не нужны [21]. Чтобы преодолеть эту зону неясного состояния, было предложено использование ПКТ. Пациенты по-разному отвечают на АБТ, и неоправданно длительное лечение может привести к нежелательным последствиям (осложнения АБТ, связанные с побочными эффектами, суперинфекции, формирование резистентности к антибиотикам). Использование мониторинга ПКТ — это путь к персонализированной тактике лечения. Нельзя забывать, что воздействие антибиотиков связано с прямой токсичностью и вторичными инфекциями, такими как диарея, вызванная *Clostridium difficile*. Исследователи предполагают, что алгоритмы лечения с включением ПКТ могут снизить летальные исходы за счет уменьшения побочных эффектов, связанных с антибиотиками, а также за счет снижения риска неудачи лечения. Более того, в нескольких сообщениях было обнаружено положительное влияние включения ПКТ в алгоритмы АБТ на исходы у пациентов с сепсисом, при этом в современных руководствах по сепсису описаны различные стратегии для снижения воздействия антибиотиков [13, 22].

Исследование по прекращению АБТ на основании уровня ПКТ, опубликованное в 2016 г. при участии 15 клиник Нидерландов является крупнейшим рандомизированным интервенционным многоцентровым исследованием, проведенным на данный момент, по оценке пользы мониторинга ПКТ в качестве руководства по АБТ у взрослых пациентов ОРИТ [2]. Протокол исследования рекомендовал *прекратить назначенные антибиотики, если концентрация ПКТ снизилась на 80% или более от его пикового значения (порог относительной остановки), или, когда она достигла значения 0,5 нг/мл или ниже (абсолютный порог остановки)*. Лечащий врач мог свободно решать, продолжать ли лечение антибиотиками у пациентов, достигших этих порогов. Согласно результатам этого исследования, низкая концентрация ПКТ позволяет врачам досрочно прекратить антибактериальную терапию у пациентов с исходным подозрением на инфекцию, тем самым способствуя улучшению диагностики и лечения, что лежит в основе рационального применения антибиотиков. Кроме того, лечение под контролем уровня ПКТ привело к снижению смертности к 28-му дню с 27 до 21%, которое было устойчивым в течение длительного контрольного периода — дольше 1 года.

В рекомендациях по АБТ пациентов ОРИТ после оперативного вмешательства при сепсисе отмечается, что уровень ПКТ $\geq 2,0$ нг/мл является наиболее чувствительным и специфичным показателем бактериального сепсиса, когда следует немедленно начать АБТ. Правильной стратегией лечения таких пациентов является тщательное клиническое обследование и периодический контроль (каждые 1–2 дня) уровня ПКТ после начала АБТ. Уровень ПКТ $< 0,5$ нг/мл является безопасным для отмены АБТ у пациентов с сепсисом в ОРИТ [23, 24].

Прогностическая роль ПКТ

Знание кинетики ПКТ также предоставляет прогностическую информацию, которая может влиять на решения о необходимости проведения дальнейших диагностических исследований или использования других терапевтических стратегий и сроков выписки пациента [25].

Прогностическая ценность ПКТ была продемонстрирована в большом исследовании, проведенном в США, в котором было показано, что кинетика ПКТ в течение 72 часов тесно связана с летальностью и приводит к удвоению ее показателей, если уровни ПКТ не снижаются по меньшей мере на 80% от уровня ПКТ на пике его продукции [26].

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПО АБТ

Некоторые недавние исследования, напротив, не показали пользы от включения ПКТ в схемы лечения [27]. Анализ этого исследования (HiTEMP) выявил очевидные причины расхождения результатов с большинством имеющихся

работ в этой области. Во-первых, уровень ПКТ был определен только однократно при поступлении в отделение неотложной помощи, при этом в качестве cut off был принят уровень ПКТ более 0,5 нг/мл, что указывает на высокий риск бактериальной инфекции. Предыдущие исследования использовали разные cut off, чтобы обозначить более высокую или более низкую вероятность бактериальной инфекции. Большинство предыдущих испытаний основывалось на повторных и многократных измерениях ПКТ для раннего прекращения терапии у пациентов с высокой вероятностью бактериальных инфекций до тестирования [24]. Применение ПКТ в качестве диагностического маркера имеет свои ограничения, поэтому при проведении данного исследования пациенты, находившиеся в стационаре и получавшие АБТ, после выписки нередко также продолжали получать антибиотики, так как на основании только однократного отрицательного измерения ПКТ при относительно высоком пороговом уровне 0,5 нг/мл врачи не решались отменить АБТ. В качестве позиции «по умолчанию» у пациентов с высокой вероятностью бактериальной инфекции еще до тестирования обычно назначают антибиотики. В таких ситуациях более низкие пороговые уровни ПКТ (менее 0,25 нг/мл или менее 0,1 нг/мл) были бы предпочтительными. Кроме того, в исследование были включены все пациенты с лихорадкой, включая тех, у которых ситуация не носила диагностической неопределенности (например, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции брюшной полости и мочевыводящих путей). У таких пациентов биомаркеры имеют небольшой потенциал для повышения ценности клинического суждения. Недифференцированная лихорадка или инфекции дыхательных путей, однако, являются клиническими состояниями, которые могут быть вызваны и неинфекционными воспалительными процессами или вирусными инфекциями, поэтому можно ожидать, что включение биомаркеров в этих ситуациях добавит ясности в тактику лечения. И последняя, но весьма важная причина расхождения данного исследования с предыдущими — это частое несоблюдение протокола исследования: половина пациентов принимала антибиотики, несмотря на низкий уровень ПКТ, что вновь подтверждает необходимость обучения при внедрении ПКТ в практическую работу [28].

Недавно опубликованное многоцентровое исследование ProACT, в котором изучалось значение ПКТ при инфекции нижних дыхательных путей в США [29], также продемонстрировало отсутствие пользы включения ПКТ в схему лечения, но, как и предыдущее исследование HiTEMP, имело сходные причины этого несоответствия ранее проводимым исследованиям. Подобно HiTEMP, целью ProACT была проверка эффективности использования ПКТ при инфекциях нижних дыхательных путей. Результаты HiTEMP отличаются от 26 предыдущих рандомизированных контролируемых исследований с 6708 участниками с респираторными инфекциями из 12 стран [17]. Тем не менее, результаты как ProACT, так и HiTEMP, показывают, что изменение тактики АБТ явля-

ется чрезвычайно сложной задачей. При использовании несовершенного диагностического теста, такого как ПКТ, важно, чтобы врачи были осведомлены о преимуществах и ограничениях теста и были уверены в используемом алгоритме. Важно улучшить тактику назначения антибиотиков у пациентов с лихорадкой в отделении неотложной помощи, и, хотя HiTEMP и не был успешным, это было первое важное исследование, которое сосредоточилось на этой группе пациентов. Следует извлечь уроки из этого исследования и сконцентрировать будущие усилия на более эффективных протоколах ПКТ и формировании однотипных групп пациентов. Тем не менее, такие исследования, как HiTEMP и ProACT, также будут необходимы для понимания реальных последствий тех или иных протоколов исследований.

Использование ПКТ в правильно выбранной популяции пациентов, с применением высокочувствительных методов исследования в сочетании с адекватной соответствующей информацией для врачей важно для улучшения соблюдения протокола и уменьшения негативного воздействия АБТ. Однако алгоритмы включения ПКТ в схемы лечения необходимо адаптировать к клиническим условиям и группам пациентов.

Несмотря на то, что ПКТ не является совершенно специфичным для бактериальных инфекций, его концентрации повышаются и снижаются в соответствии с состоянием инфекционного процесса и его последующим разрешением, и положительно связаны с тяжестью инфекционного процесса [30].

Проблемы, связанные с широким внедрением ПКТ для адаптации лечения антибиотиками, все еще остаются. Различные пороговые концентрации ПКТ, используемые в рандомизированных клинических исследованиях, приводят к неопределенности в отношении их соответствующей безопасности и создают путаницу для больниц, стремящихся реализовать местную программу. Более того, алгоритмы ПКТ, основанные исключительно на концентрациях биомаркеров, могут быть очень сложными для врачей. Эта проблема особенно актуальна, когда алгоритм рекомендует не начинать прием антибиотиков у тяжело больных пациентов с подозрением на бактериальную инфекцию, для которых задержка начала лечения связана с повышенным риском летальности [31, 32].

Исследования показывают, что тяжесть заболевания побуждает врачей не только использовать антибиотики, но также увеличивать продолжительность лечения [33]. Опасность того, что ранняя остановка АБТ может привести к вызывающим устойчивость мутациям возбудителей инфекций, также является проблемой. Селекция штаммов-мутантов является хорошо описанным путем к росту резистентности. АБТ часто стимулирует развитие резистентности к антибиотикам у бактерий, вызывая повреждение нормальной микробиоты хозяина, что приводит к отбору резистентных комменсальных штаммов [34, 35].

В настоящее время преобладает мнение, подкрепленное большим числом крупных исследований, что использование ПКТ у взрослых пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей эффективно снижает потребление антибиотиков и не связано с повышенным риском неудачи лечения или с летальностью. Значит, ПКТ радикально решит проблему чрезмерного использования антибиотиков в этой популяции пациентов? Нет, не решит. ПКТ предоставляет важную информацию о потенциальном бактериальном возбудителе и возможном исходе бактериальных инфекционных процессов. Характеристики пациента и заболевания, такие как степень тяжести и предыдущий опыт врачей в значительной степени влияют на клиническое обоснование решений, связанных с антибиотиками. Поэтому врачи зачастую поступают в конкретной ситуации, сообразуясь с собственным опытом, нежели слепо следуя предписаниям, поскольку на нем лежит ответственность за жизнь пациента. Тем не менее, мы не должны искать совершенства в борьбе со злоупотреблением антибиотиками, а выработать стратегии, которые могут смягчить глобальную проблему устойчивости бактерий к антибиотикам.

Таким образом, если ПКТ может безопасно уменьшить ненужное или чрезмерно длительное использование антибиотиков в различных условиях, даже если его применение несовершенно, его уже стоит использовать.

ПРИМЕНЕНИЕ ПКТ У ДЕТЕЙ

Наконец, все еще мало доказательств в отношении эффективности и безопасности применения ПКТ у детей и новорожденных. Применение ПКТ в неонатологии и педиатрии возможно для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального менингита. Показано, что уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл в сочетании с высоким уровнем белка в ликворе при правильно проведенной клинической оценке является чувствительным и специфичным маркером для выявления бактериального менингита [36]. Данный подход/стратегия позволяет избежать ненужного назначения антибактериальных препаратов и уменьшить длительность пребывания в больнице детей с вирусным менингитом.

Кроме того, при подозрении на инфекцию мочевыводящих путей с лихорадкой у детей ПКТ может помочь в диагностике острого пиелонефрита и прогнозировании почечного фиброза, так как уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл указывает на повреждение почек и существенно повышается у детей с фиброзом почек. Уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл может наблюдаться при пузырно-мочеточниковом рефлюксе тяжелой степени (≥ 3) [37].

Показано, что повышение уровня ПКТ и С-реактивного белка в совокупности с положительным анализом на пневмококковый антиген в моче являются надежными прогностическими факторами пневмококковой пневмонии у детей [38].

ЗАВИСИМОСТЬ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ОТ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ

Westwood M.E. с соавт. [39] провели систематический обзор 18 исследований, посвященных месту ПКТ в терапии сепсиса в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (группа 1), а также при подозрении на бактериальную инфекцию в отделении неотложной помощи (группа 2), оценили экономическую эффективность использования ПКТ в указанных обстоятельствах [40]. Авторы пришли к выводам, что алгоритмы лечения с ПКТ были связаны со снижением доли взрослых и детей, получавших антибиотики, с уменьшением длительности приема антибиотиков, со снижением пребывания в стационаре и тенденцией к сокращению пребывания в ОРИТ. Не было никаких различий по неблагоприятным клиническим результатам в обеих группах пациентов. В условиях ОРИТ алгоритм ПКТ в основном использовался для информирования о решениях, когда следует прекратить лечение антибиотиками, тогда как в условиях отделения неотложной помощи приоритетным было решение о том, следует ли вообще начинать лечение антибиотиками (после проведения дифференциальной диагностики между бактериальной инфекцией, вирусной инфекцией и неинфекционной причиной лихорадки). Очень ограниченные данные позволяют предположить, что аналогичные действия могут применяться для детей отделения неотложной помощи, страдающих респираторными симптомами и подозрением на бактериальную инфекцию. К сожалению, пока не было выявлено никаких веских доказательств эффективности использования алгоритма ПКТ для решения о назначении АБТ детям с подозрением или подтвержденным сепсисом в ОРИТ. Тем не менее, по данным Westwood M.E. с соавт., экономическая эффективность применения ПКТ в алгоритме АБТ очевидна: базовый анализ показал, что тестирование ПКТ было экономически выгодным для взрослых с подтвержденным или подозрением на сепсис в условиях интенсивной терапии; для взрослых и детей отделения неотложной помощи с подозрением на бактериальную инфекцию. Экономия средств варьировала от 368 до 3268 фунтов стерлингов. Было бы уместно изучить долгосрочные затраты и последствия АБТ под контролем ПКТ, включая его потенциальное влияние на формирование устойчивости к антибиотикам.

Исследования американских ученых [40] также показали, что использование ПКТ для регулирования использования антибиотиков при сепсисе и при инфекциях нижних дыхательных путей сократило общие затраты при госпитализации на 11 311 и 2867 долларов США, соответственно.

Доказано, что введение ПКТ в алгоритм терапии снижает использование антибиотиков и улучшает клинические результаты при определенных показаниях, таких как инфекция нижних дыхательных путей [17] и сепсис [41], а вот значение ПКТ у пациентов с лихорадкой без определенного клинического синдрома изучено недостаточно [17, 40], особенно это актуально для онкологических пациентов.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ

Несмотря на значительные успехи в медицине, инфекции по-прежнему являются основной причиной заболеваний и смерти у онкологических больных во всем мире. Диагностика инфекций у онкологических больных обычно проблематична, поскольку дифференциация между инфекцией и лихорадкой неясного генеза (ЛНГ) часто является серьезной клинической проблемой. ПКТ не расщепляется ферментами, и, если ПКТ выделяется в кровоток, он остается там без изменений с периодом полураспада 25–30 часов. Продукция ПКТ во время воспаления может быть индуцирована как бактериальным эндотоксином, так и/или провоспалительными цитокинами (например, IL-1 и IL-6 или TNF α) [3]. Противовоспалительные агенты, такие как ибупрофен, могут модулировать уровень ПКТ. Клиническая интерпретация повышенной концентрации ПКТ в крови представляет собой большую проблему в отношении онкологических больных, поскольку на уровень ПКТ могут влиять несколько факторов, таких как наличие метастазирования или нейроэндокринной функции злокачественной ткани (например, мелкоклеточный рак легкого). В этих случаях концентрации ПКТ могут быть повышены независимо от инфекций, что свидетельствует о низкой специфичности ПКТ в отношении бактериальной инфекции в онкологии [42]. Интерпретация повышенных уровней ПКТ у онкологических больных является сложной, а иногда и неясной. У пациентов с массивным распадом опухоли и высвобождением цитокинов после терапии моноклональными антителами, концентрации ПКТ могут достигать двузначных цифр [43].

ПКТ не заменяет микробиологические исследования и не позволяет определить тип микроорганизма или характер его резистентности. Но диагностика бактериемии в паре с тестом по определению ПКТ, безусловно, является очень важным этапом обследования больных. Многократность исследования способствует расширению возможностей такого подхода к прояснению сложных ситуаций, то есть ни в коем случае нельзя ограничиваться однократным посевом крови и однократным определением уровня ПКТ, если лихорадка имеет место, и особенно, если она является единственным признаком возможной инфекции. Рост микроорганизмов при посеве крови не всегда означает, что это следствие истинной бактериемии. Достаточно часто положительный посев крови есть результат контаминации при проведении процедуры посева крови. Одновременное взятие образцов крови для гемокультивирования и на ПКТ поможет правильно расценить результат посева. Хорошим примером может быть бактериемия, обусловленная коагулазонегативными стафилококками (например, *S. epidermidis*), рост которых при посеве крови получают наиболее часто (и в подавляющем большинстве случаев — это результат контаминации). Бактериемия расценивается как ложная, если рост коагулазонегативного стафилококка сопровождается низкими значениями ПКТ ($\leq 0,1$ нг/мл [44].

Как показали Müller F. с соавторами, исходный уровень ПКТ точно прогнозировал положительный результат посева крови у пациентов с пневмонией. Измерение ПКТ может снизить количество посевов крови в отделении неотложной помощи и обеспечить более целенаправленное распределение ограниченных ресурсов здравоохранения. В целом пороговое значение ПКТ 0,1 нг/мл позволило бы снизить общее количество посевов крови на 12,6% и все же выявить 99% положительных посевов крови. Аналогичным образом, пороговые значения ПКТ 0,25 нг/мл и 0,5 нг/мл позволили бы снизить посевы крови на 37% и 52%, соответственно, и при этом получить 96% и 88% соответственно положительных посевов крови [45].

В последнее десятилетие усилился интерес к изучению роли различных биомаркеров в диагностике и стратификации риска инфекционных синдромов, в оценке практики назначения антимикробных препаратов. Хотя во многих исследованиях оценивали эффективность этих маркеров в общей популяции, а также у пациентов в критическом состоянии, лишь немногие включили онкологических пациентов.

Онкологические больные, в том числе с нейтропенией, составляют уникальную популяцию пациентов, потому что их исходные показатели воспаления могут быть повышены и обусловлены самим онкологическим заболеванием или осложнениями лечения, такими как мукозит и болезнь трансплантат против хозяина. Кроме того, у пациентов с серьезным иммунодефицитом может наблюдаться измененная воспалительная реакция на вредоносные раздражители, что вызывает опасения относительно эффективности стандартных воспалительных маркеров. Эти пациенты часто имеют сложные инфекции, такие как сепсис и инфекции кровотока, причем клинические проявления инфекции могут быть замаскированы и пропущены. В то же время во многих исследованиях показано, что использование таких маркеров может быть полезным для выявления тех, кто нуждается в антимикробной терапии, а также для определения продолжительности антимикробной терапии, ее эффективности в этой уязвимой популяции пациентов. Помимо ПКТ, в последние годы начато изучение роли про-аденомедулина (про-АДМ) в диагностике, прогнозировании и оценке эффективности АБТ у онкологических больных при сепсисе и бактериальных инфекциях. Оба биомаркера (про-АДМ больше, чем ПКТ), когда их уровни при подозрении на инфекцию сравниваются с исходным уровнем, могут быть полезны для клиницистов в определении ответа на антимикробную терапию и, следовательно, дифференциации инфекции от неинфекционной лихорадки, связанной с опухолью [46]. Тем не менее, данные по этой проблеме ограничены в группе онкологических больных, особенно при фебрильной нейтропении (ФН). Поэтому необходимы большие проспективные рандомизированные контролируемые исследования этих 2х маркеров у лихорадящих онкологических пациентов. Большинство исследований, в которых изучали ПКТ для оптимизации

АБТ, проводилось среди населения в целом и исключало пациентов с ослабленным иммунитетом, вероятно, из-за проблем безопасности. Следовательно, экстраполяция ролей ПКТ и про-АДМ на популяцию больных раком, особенно при ФН, может оказаться неприменимой и требует дальнейшей оценки.

Не следует забывать, что онкологические заболевания сами по себе могут быть причиной увеличения базовых уровней ПКТ (и, вероятно, про-АДМ). В нескольких исследованиях показано, что базовый уровень ПКТ более выражен у онкологических пациентов по сравнению со здоровыми людьми. Также замечено, что при поздних стадиях онкологических заболеваний наблюдаются более высокие уровни ПКТ в сыворотке, чем при начальной стадии [47–49].

Обращают на себя внимание исследования, в которых установлено, что при отсутствии лихорадки исходные уровни ПКТ более высокие у онкогематологических пациентов, чем у пациентов с солидными опухолями [49].

Замечено, что ПКТ повышен при медуллярном раке щитовидной железы, но предполагают, что синтез ПКТ у пациентов с сепсисом отличается от синтеза ПКТ у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы без бактериальной инфекции [50].

Базовый уровень ПКТ повышен у пациентов раком легкого [51], у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [52] и с желудочно-кишечными нейроэндокринными опухолями [53].

Те немногие исследования, в которые были включены онкологические больные с ослабленным иммунитетом, неоднородны по типу опухоли, сопутствующим заболеваниям, степени иммуносупрессии и исходным характеристикам. Необходимы дальнейшие исследования в более однородных группах пациентов.

Исследования показали противоречивые результаты в использовании ПКТ для дифференциации инфекционной и неинфекционной лихорадки у пациентов с солидными опухолями. Так, у лихорадящих онкоурологических пациентов ПКТ был значительно выше при инфекционной, чем при неинфекционной лихорадке [54]. В другом исследовании, включающем пациентов с лихорадкой без нейтропении при солидных опухолях, уровни ПКТ иногда были сопоставимы с пациентами с локализованной бактериальной инфекцией и у пациентов с лихорадкой, связанной с опухолью, с перекрытием в диапазонах базового уровня ПКТ. Это делает базовый уровень ПКТ сам по себе менее полезным инструментом для дифференциации инфекционных и неинфекционных причин у пациентов с солидными опухолями и лихорадкой [55]. Тем не менее, при последующих измерениях уровни ПКТ на 4–7 дни антимикробной терапии значительно снизились по сравнению с исходным уровнем у пациентов с инфекцией, но не изменились у пациентов с лихорадкой, связанной с опухолью. Кинетику ПКТ можно использовать для дифференциации лихорадки, связанной с инфекцией, от лихорадки опухолевого генеза.

Нейтропения является одним из самых важных факторов риска развития тяжелых инфекций у онкологических больных. Клинические исследования показали, что ПКТ является чувствительным и специфическим маркером сепсиса у пациентов с ФН. ПКТ, по-видимому, более полезен в этой популяции, чем у онкологических больных без нейтропении. Серийные измерения ПКТ являются важным инструментом, который может прогнозировать развитие локальной инфекции, прогрессирование в сепсис, а также истинную бактериемию после химиотерапии. Отбор проб на ПКТ в подобных ситуациях рекомендуется начинать в первый день химиотерапии, а затем проводить его каждые 4 дня до конца нейтропении. Во время эпизода нейтропении с бактериемией уровень ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл может быть использован в качестве порогового значения [56]. У онкогематологических пациентов при глубокой нейтропении (особенно у пациентов с острым лейкозом) уровни ПКТ выше, чем у пациентов с солидными опухолями [57]. Высказано предположение, что ПКТ не является хорошим маркером инфекции при нейтропении у онкологических больных, у которых часто регистрируются локализованные инфекции. Исследователи пытаются объяснить это следующим образом: при таких инфекциях ПКТ начинает повышаться, когда процесс становится системным и когда ПКТ высвобождается не из лейкоцитов в месте локализованной инфекции, а из паренхимных клеток, главным образом, гепатоцитов. Однако ПКТ может помочь исключить системную эволюцию локализованной инфекции и выявить пациентов, которых можно безопасно лечить в дальнейшем как амбулаторных пациентов.

Несколько работ посвящено ПКТ и про-АДМ как *диагностическим биомаркерам* у онкологических больных при нейтропении и показано, что про-АДМ более четко работает при диагностике сепсиса в сравнении с ПКТ [58]. Интересно, что уровни про-АДМ значительно выше у онкогематологических пациентов с локализованными инфекциями, чем у пациентов без инфекции. В то же время уровни ПКТ были одинаковыми для этих двух групп, и, следовательно, ПКТ не работает в качестве биомаркера при локализованной инфекции без системного сепсиса или инфекции кровотока. Показано также, что у пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и респираторными осложнениями уровни про-АДМ и ПКТ были выше у пациентов с бактериальными и грибковыми инфекциями в сравнении с вирусными инфекциями [59]. Оба маркера в совокупности могут играть аддитивную роль в оценке возможных причин респираторных осложнений у этой популяции пациентов, и вместе они дополнительно предполагают наличие бактериальной или грибковой инфекции, а не вирусного процесса.

Как прогностический маркер про-АДМ превосходит ПКТ в своей способности прогнозировать неблагоприятные реакции [60]. Уровни про-АДМ значительно увеличивались у пациентов, не отвечающих на АБТ на 4–7 дни, но уровни ПКТ существенно не изменились. Эта уникальная особен-

ность про-АДМ поможет помочь отличить онкологических пациентов с ФН, у которых прогрессирует бактериальная инфекция на фоне АБТ, от пациентов с лихорадкой опухолевого генеза, потому что уровни про-АДМ увеличиваются у пациентов, не отвечающих на АБТ, но остаются без изменений у пациентов с лихорадкой, связанной с опухолью.

Интересные исследования по использованию ПКТ в сочетании с прогностическим показателем Glasgow, а также с индексом риска MASCC у пациентов низкого риска с ФН в отделение неотложной помощи с инфекцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями или неврологическими симптомами [61]. Эти комбинации улучшили стратификацию риска и помогли правильно расценить пациентов, которые первоначально считались пациентами с низким риском, как пациентов с высоким риском [62].

Исследования роли ПКТ как терагностического инструмента в онкологии также вызывает интерес. Показано, что ПКТ может влиять на регулирование АБТ среди лихорадящих онкологических больных, уменьшая продолжительность АБТ, если такая терапия после 7 дней не улучшает результат [63, 64].

Дети с онкологическими заболеваниями

Традиционно, дети с онкологическими заболеваниями и с ФН госпитализируются, и внутривенная терапия антибиотиками начинается немедленно и продолжается до тех пор, пока сохраняется нейтропения [65]. Однако появляется все больше свидетельств того, что это агрессивное лечение является чрезмерным для применения во всех случаях ФН (например, при вирусной инфекции) [66, 67]. Диагностический тест, позволяющий различить группу пациентов, которым может быть полезен более мягкий подход, и пациентов с высоким риском бактериальной инфекции, таким образом, имел бы большое значение. Lehrnbecher с соавт. еще раз подчеркнули это в недавно обновленном Руководстве по лечению лихорадки и нейтропии у детей с онкологическими заболеваниями [65]. Различные исследовательские группы в разных странах предложили модели риска, основанные на различных биомаркерах [68]. Из-за разнородности этих исследований в настоящее время невозможно извлечь надежное, широко применимое правило принятия решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение ПКТ в алгоритмы лечения целесообразно ввиду нескольких причин. ПКТ можно использовать как диагностический, прогностический и терагностический маркер, и прежде всего при сепсисе и инфекциях дыхательных путей. ПКТ полезен при дифференциальной диагностике лихорадки инфекционной и неинфекционной природы, бактериальной и вирусной этиологии. При бактериальном сепсисе уровень ПКТ значительно возрастает (обычно более 2 нг/мл), снижаясь при адекватной антимикроб-

ной терапии. При транзиторных бактериемиях ПКТ может повышаться, но незначительно. При вирусных инфекциях значения ПКТ остаются в пределах нормы или незначительно повышаются. У здоровых людей ПКТ не более 0,01 нг/мл, при вирусных инфекциях — редко более 1 нг/мл.

Прогностическая информация при определении уровня ПКТ дает возможность корректировать решения о необходимости проведения дальнейших диагностических исследований или использования других терапевтических стратегий, влияет на принятие решения о целесообразности и необходимости проведения антибактериального лечения, его длительности и эффективности, что связано с определением сроков выписки пациента. При тяжелых инфекциях высокие уровни ПКТ в течение антимикробной терапии, особенно при отсутствии тенденции к их снижению, являются важным прогностическим фактором. Быстрое снижение уровня ПКТ при АБТ свидетельствует об эффективности лечения, тогда как длительно сохраняющийся высокий уровень, как правило, сопровождается летальным исходом. При локализованном очаге инфекции ПКТ может рассматриваться как прогностический фактор: при ограниченном очаге инфекции уровень ПКТ обычно невысокий, увеличение ПКТ при повторных исследованиях (интервал 12–24 часа) свидетельствует о генерализации инфекции. Использование ПКТ — это путь к персонализированной тактике лечения.

Многие исследования подтверждают положительное влияние включения ПКТ в алгоритмы АБТ на исходы у пациентов с сепсисом, при этом в современных руководствах по сепсису описаны различные стратегии для снижения воздействия антибиотиков. Для взрослых пациентов рекомендовано прекратить назначенные антибиотики, если концентрация ПКТ снизилась на 80% или более от его пикового значения (порог относительной остановки) или, когда она достигла значения 0,5 нг/мл или ниже (абсолютный порог остановки). После оперативного вмешательства при сепсисе уровень ПКТ $\geq 2,0$ нг/мл является наиболее чувствительным и специфичным показателем бактериального сепсиса, когда следует немедленно начать АБТ. В качестве правильной стратегии лечения таких пациентов предлагается тщательное клиническое обследование и периодический контроль (каждые 1–2 дня) уровня ПКТ после начала АБТ. Уровень ПКТ $< 0,5$ нг/мл является безопасным для отмены АБТ у пациентов с сепсисом в ОРИТ.

Несмотря на то, что ПКТ не является совершенно специфичным для бактериальных инфекций, его концентрации повышаются и снижаются в соответствии с состоянием инфекционного процесса и его последующим разрешением, и положительно связаны с его тяжестью.

К сожалению, мало доказательств в отношении эффективности и безопасности применения ПКТ у детей и новорожденных.

Определение прокальцитонина позволяет быстро решать в повседневной клинической работе важные и неотложные задачи в отношении многих групп пациентов

обычной популяции, а вот в области онкологии однозначных решений пока мало. В то же время во многих исследованиях показано, что использование таких маркеров может быть полезным для выявления тех, кто нуждается в антимикробной терапии, а также для определения продолжительности антимикробной терапии, ее эффективности в этой уязвимой популяции пациентов. Те немногие исследования, в которые были включены онкологические больные с ослабленным иммунитетом, неоднородны по типу опухоли, сопутствующим заболеваниям, степени иммуносупрессии и исходным характеристикам. Необходимы дальнейшие исследования в более однородных группах пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care* 2010;14: R15. DOI:10.1186/cc8872
- de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, openlabel trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819e27. <http://dx.doi.org/10.1016/>
- Bonita Durnaś, Marzena Wątek, Tomasz Wollny, Katarzyna Niemirowicz, Michał Marzec, Robert Bucki, Stanisław Góźdz. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *OncoTargets and Therapy* 2016;9:469–475. <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S95600>
- Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 (Suppl 1):S57—S61. <https://doi.org/10.2147/OTT.S95600>
- Hochreiter M., Kohler T., Schweiger A. et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Critical Care*, 2009;13 (3): R83 doi: 10.1186/cc7903.
- Brunkhorst F.M., Forycki Z.F., Wagner J. Identification of immunoactivation of infectious origin by procalcitonin in body fluids [Abstract]. In: *First International Symposium in Intensive Care Medicine*, 1996. *Clin. Intensive Care Suppl.* 7/1.
- Leon A., Lepouse C., Cousson J., et al. Procalcitonin in pleural effusion as a marker of septic response. [Abstract]. In: *Fifth Vienna Shock Forum*, 1995
- GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis* 2017; published online Aug [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30396-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30396-1)
- Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007–09. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 234–40. doi: 10.1093/jac/dkt301
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 415–27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007 Jan;131 (1):9–19. DOI:10.1378/chest.06-1500
- Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9: CD007498. doi: 10.1002/14651858. CD007498.pub3
- Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, et al. Deescalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40:32–40. doi: 10.1007/s00134-013-3077-7
- Schuetz P, Balk R, Briel M, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:583–592. doi: 10.1515/cclm-2014-1015
- Stojanovic I, Schneider JE, Wei L, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a Chinese hospital system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55:561–570. doi: 10.1515/cclm-2016-0349
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD007498. doi: 10.1002/14651858. CD007498.pub3
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:95–107. doi:10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
- Branche Angela, Neeser Olivia, Mueller Beat, Schuetz Philipp. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *RESPIRATORY INFECTIONS: Edited by Michael S. Niederman: Curr Opin Infect Dis* 2019; 32:130–135. DOI:10.1097/QCO.0000000000000522
- Schuetz P, Kutz A, Grolimund E, et al. Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. *Int J Cardiol* 2014; 175:464–472. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.022.
- Schuetz P, Daniels LB, Kulkarni P, et al. Procalcitonin: a new biomarker for the cardiologist. *Int J Cardiol* 2016; 223:390–397. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.204
- Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ* 2017; 358: j3418. doi: 10.1136/bmj.j3418
- Schuetz P, Mueller B. Biomarker-guided de-escalation of empirical therapy is associated with lower risk for adverse outcomes. *Intensive Care Med* 2014;40:141. doi: 10.1007/s00134-013-3139-x.
- Carr JA. Procalcitonin-guided antibiotic therapy for septic patients in the surgical intensive care unit. *Journal of Intensive Care*, 2015; 3: 36. doi: 10.1186/s40560-015-0100-9.
- Schuetz P., Chiappa V., Briel et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Archives of Internal Medicine*, 2011; 171 (15): 1322–1331. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318

25. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:498–505. DOI:10.1164/rccm.200708-1238OC
26. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the multicenter procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) study. *Crit Care Med* 2017; 45:781–789. doi: 10.1097/CCM.0000000000002321
27. van der Does Y, Limper M, Jie KE, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre noninferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24:1282–1289. doi: 10.1016/j.cmi.2018.05.011.
28. Schuetz P, Falsey AR. Procalcitonin in patients with fever: one approach does not fit all. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24:1229–1230. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.022
29. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 2018; 379:236–249. doi: 10.1056/NEJMoa1802670
30. Reynolds SC, Shorr AF, Muscedere J, Jiang X, Heyland DK. Longitudinal changes in procalcitonin in a heterogeneous group of critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40: 2781–87. DOI:10.1097/CCM.0b013e31825b89cc
31. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42: 1749–55. doi: 10.1097/CCM.0000000000000330
32. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38: 1045–53. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4824
33. Fontela PS, Quach C, Karim ME, et al. Determinants of antibiotic tailoring in pediatric intensive care: a national survey. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: e395 — e405. doi: 10.1097/PCC.0000000000000238
34. Cremieux AC, Muller-Serieys C, Panhard X, et al. Emergence of resistance in normal human aerobic commensal flora during telithromycin and amoxicillin-clavulanic acid treatments. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2030–35. doi: 10.1128/AAC.47.6.2030–2035.2003
35. van Bijnen EME, Paget J, de Lange-de Klerk ESM, et al. Antibiotic exposure and other risk factors for antimicrobial resistance in nasal commensal *Staphylococcus aureus*: an ecological study in 8 European countries. *PLoS One* 2015; 10: e0135094. doi.org/10.1371/journal.pone.0135094
36. Dubos F., Korczowski B., Aygun D. A. et al. Distinguishing between bacterial and aseptic meningitis in children: European comparison of two clinical decision rules. *Arch. Dis. Child.*, 2010; 95: 963–967. DOI: 10.1136/adc.2010.186056
37. Leroy S., Gervais A. Procalcitonin: a key marker in children with urinary tract infection. *Adv. Urol.*, 2011;397 618 21 274 426. doi: 10.1155/2011/397618
38. Galetto-Lacour A., Alcoba G., Posfay-Barbe K.M. et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr. Infect. Dis J.*, 2013; 32 (11): 1175–1179. doi:10.1097/INF.0b013e31829ba62a
39. Westwood ME, Ramaekers BLT, Whiting P, Tomini F, Joore MA, Armstrong N, 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* 2015;19 (96). DOI: 10.3310/hta19960
40. Mewes JC, Pulia MS, Mansour MK, Broyles MR, Nguyen HB, Steuten LM (2019) The cost impact of PCT-guided antibiotic stewardship versus usual care for hospitalised patients with suspected sepsis or lower respiratory tract infections in the US: A health economic model analysis. *PLoS ONE* 14 (4): e0214222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214222>
41. Iankova I, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Rice B, Hey J, Krause A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in patients with suspected or confirmed sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46:691–698. doi: 10.1097/CCM.0000000000002928.
42. Patout M, Salaun M, Brunel V, Bota S, Cauliez B, Thiberville L. Diag-nostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers. *Clin Biochem*. 2014;47 (18):263–267. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.002
43. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trummer L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis*. 2006;43 (4):468–473. DOI:10.1086/505394
44. Schuetz P.B., Mueller, A. Trampuz. Contamination from Bloodstream Infection due to Coagulase-Negative Staphylococci. *Infection*, 2007, 35 (5): 352–355. DOI 10.1007/s15010-007-7065-0
45. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort trial. *Chest*, 2010, 138: 121–129. DOI:10.1378/chest.09-2920
46. Hanine El Haddad, Anne-Marie Chaftari, Ray Hachem, Patrick Chaftari, and Issam I. Raad. Biomarkers of Sepsis and Bloodstream Infections: The Role of Procalcitonin and Proadrenomedullin With Emphasis in Patients With Cancer. *Clinical Infectious Diseases®* 2018;67 (6):971–7. DOI:10.1093/cid/ciy331
47. Matzaraki V, Alexandraki KI, Venetsanou K, et al. Evaluation of serum procalcitonin and interleukin-6 levels as markers of liver metastasis. *Clin Biochem* 2007;40:336–42. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2006.10.027
48. Chaftari AM, Hachem R, Reitzel R, et al. Role of procalcitonin and interleukin-6 in predicting cancer, and its progression independent of infection. *PLOS One* 2015; 10: e0130999. doi: 10.1371/journal.pone.0130999

49. Ilhan N, Ilhan N, Ilhan Y, Akbulut H, Kucuksu M. C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10:1115–20. DOI:10.3748/wjg.v10.i8.1115
50. Ittner L, Born W, Rau B, Steinbach G, Fischer JA. Circulating procalcitonin and cleavage products in septicemia compared with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:727–31. DOI:10.1530/eje.0.1470.727
51. Avrillon V, Locatelli-Sanchez M, Folliet L, et al. Lung cancer may increase serum procalcitonin level. *Infect Disord Drug Targets* 2015; 15:57–63.
52. Shen H, Zheng S, Chen R, et al. Prognostic significance of serum procalcitonin in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: a retrospective analysis of 509 cases. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e7438. doi:10.1097/MD.00000000000007438
53. Chen L, Zhang Y, Lin Y, et al. The role of elevated serum procalcitonin in neuroendocrine neoplasms of digestive system. *Clin Biochem* 2017; 50:982–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.06.010
54. Yaegashi H, Izumi K, Kitagawa Y, et al. Differential diagnosis between bacterial infection and neoplastic fever in patients with advanced urological cancer: the role of procalcitonin. *Int J Urol* 2014; 21:104–6. doi: 10.1111/iju.12178.
55. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, et al. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer* 2012; 118:5823–9. doi:10.1002/cncr.27602.
56. Gac AC, Parienti JJ, Chantepie S, et al. Dynamics of procalcitonin and bacteremia in neutropenic adults with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2011;35 (10):1294–1296. doi: 10.1016/j.leukres.2011
57. Carnino L, Betteto S, Loiacono M, et al. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136 (4):611–615. doi: 10.1007/s00432-009-0699-9
58. Al Shuaibi M, Bahu RR, Chaftari AM, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2013; 56:943–50. doi: 10.1093/cid/cis1029
59. Lucena CM, Rovira M, Gabarrus A, et al. The clinical value of biomarkers in respiratory complications in hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:415–22. doi:10.1038/bmt.2016.280
60. Debiante L, Hachem RY, Al Wohoush I, et al. The utility of proadrenomedullin and procalcitonin in comparison to C-reactive protein as predictors of sepsis and bloodstream infections in critically ill patients with cancer*. *Crit Care Med* 2014; 42:2500–7. doi: 10.1097/CCM.0000000000000526
61. Rast AC, Kutz A, Felder S, et al. Procalcitonin improves the Glasgow Prognostic Score for outcome prediction in emergency patients with cancer: a cohort study. *Dis Markers* 2015; 2015:795 801. doi: 10.1155/2015/795 801
62. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2013; 21:2303–8. doi: 10.1007/s00520-013-1787-6
63. Lima SS, Nobre V, de Castro Romanelli RM, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. *Ann Hematol* 2016; 95:1169–76. doi: 10.1007/s00277-016-2639-5
64. Haddad HE, Chaftari AM, Hachem R, et al. Procalcitonin guiding antimicrobial therapy duration in febrile cancer patients with documented infection or neutropenia. *Sci Rep* 2018; 8:1099. doi: 10.1038/s41598-018-19616-3
65. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol* 2017; 35:2082–2094. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017>
66. Miedema KGE, De Bont ESJM, Elferink RFMO et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2011; 19:1593–1600. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0987-6>
67. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL et al. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr.* 2005; 5:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-5-10>
68. Hilde T. van der Galiën & Erik A.H. Loeffen & Karin G.E. Miedema1 & Wim J.E. Tissing. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer.* 2018; 26:3819–3826. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4249-3>