

успешный опыт безопасного применения кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать его для терапии разных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией. Нежелательные побочные реакции при применении современных анти-

микробных препаратов при правильном режиме дозирования и пути введения, а также соблюдении пациентом правил приема, в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны разных органов и систем, являющиеся обратимыми и самостоятельно разрешаются после завершения лечения.

## Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии

А.А.Зайцев<sup>1</sup>, Ю.В.Овчинников<sup>2</sup>, Т.В.Кондратьева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России, Москва

<sup>2</sup>Главное военно-медицинское управление Минобороны России, Москва

<sup>3</sup>ФГКУ Окружной военный клинический госпиталь 1586 Минобороны России, Подольск

### Резюме

Публикация посвящена анализу диагностических и прогностических возможностей таких биологических маркеров воспалительного ответа, как С-реактивный белок и прокальцитонин, при внебольничной пневмонии (ВП). Авторами приводится подробный обзор зарубежных и отечественных исследований, посвященных изучению роли биомаркеров при ведении больных с ВП. Представлены результаты собственного клинического исследования, целью которого явилось изучение практических возможностей применения биомаркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин) при лечении госпитализированных пациентов с ВП. В исследование были включены 240 больных. Показано, что использование «биомаркер-ориентированной» терапии при ВП характеризуется снижением длительности применения антибиотиков и сопровождается лучшей переносимостью лечения.

**Ключевые слова:** маркеры воспалительного ответа, С-реактивный белок, прокальцитонин, внебольничная пневмония.

### Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia

AAZaytsev, Yu.V.Ovchinnikov, T.V.Kondratyeva

### Summary

The publication is devoted to the analysis of diagnostic and prognostic capabilities of biological markers of inflammatory response as C-reactive protein and procalcitonin in community-acquired pneumonia (CAP). The author gives a detailed overview of the foreign and domestic research on the role of biomarkers in the management of patients with CAP. The results of our own clinical studies, the aim of which was to study the feasibility of the use of biomarkers (CRP, PCT) in the treatment of hospitalized patients with CAP. The study included 240 patients. It is shown that the use of «biomarker-oriented» treatment for CAP is characterized by a decrease in the duration of antibiotic use and accompanied by the better tolerated treatment.

**Key words:** inflammatory response markers, C-reactive protein, procalcitonin, community-acquired pneumonia.

### Сведения об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, гл. пульмонолог Минобороны России, нач. пульмонологического отд-ния ФГКУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко Минобороны России. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru

Овчинников Юрий Викторович – д-р мед. наук, гл. терапевт Минобороны России

Кондратьева Татьяна Валерьевна – зав. пульмонологическим кабинетом ФГКУ Окружной военный клинический госпиталь 1586 Минобороны России

Воспаление и повреждение тканей индуцируют специфическую реакцию организма, известную как острофазовая реакция. В настоящее время в литературе описаны более 30 острофазовых реагентов, концентрация которых возрастает во время воспалительных процессов. Среди них С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), гаптоглобин, церулоплазмин, фибриноген, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ)-6, 8 и др. Белки острой фазы воспаления характеризуются неспецифичностью по отношению к первопричине воспаления, но при этом демонстрируют высокую чувствительность концентраций в крови, коррелирующую с тяжестью заболевания, массивностью повреждения, что определяет их диагностическую и прогностическую ценность. Одним из наиболее изученных и широко используемых в клинической практике острофазовых белков является СРБ, очевидные преимущества которого связаны с доступностью его определения, в том числе количественным способом, практически в любом лечебном учреждении. В настоящее же время перспективы ведения больных пневмонией связаны с «новым» биомаркером воспалительного ответа – ПКТ. Анализу практических

возможностей их определения у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) и посвящена данная статья.

### С-реактивный белок

СРБ, получивший свое название вследствие способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков в присутствии ионов кальция, был обнаружен в 1930 г. исследователями W.Tillet и T.Francis именно в сыворотке больных пневмококковой пневмонией [1]. Впоследствии, в 40-х годах прошлого столетия, в процессе изучения СРБ было отмечено повышение его концентрации в острой фазе воспаления при инфекционно-воспалительных заболеваниях разной локализации, а также при травмах, ожогах и в послеоперационном периоде [2], что позволило считать его неспецифическим, но чувствительным белком острой фазы воспалительного ответа. СРБ является  $\alpha_2$ -глобулином, принадлежащим к семейству плазменных белков пентраксинов. В его молекуле содержится 5 одинаковых субъединиц, связанных между собой в кольцевую симметричную структуру [3]. Выработка СРБ гепатоцитами начинается под контролем провоспалительных цитокинов, главным образом

ИЛ-6, в меньшей степени ИЛ-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , в ответ на воспаление или повреждение тканей. Его сывороточная концентрация повышается более уровня 5 мг/л в течение 6 ч, достигая максимума в течение 48 ч. Период полувыведения СРБ в среднем составляет 19 ч и остается неизменным как у здоровых лиц, так и во время заболевания, т.е. концентрация сывороточного СРБ целиком определяется скоростью его синтеза, которая отражает интенсивность патологического процесса. При обратном развитии воспаления концентрация циркулирующего СРБ быстро уменьшается в течение 4–9 ч [4].

По сравнению с наиболее часто используемыми показателями воспаления, такими как уровень лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов, показатель сывороточного СРБ не зависит от суточного диуреза, приема пищи, наличия анемии/полицитемии, формы эритроцитов, концентрации сывороточных белков, что позволяет применять его в режиме экспресс-диагностики. В случае печеночной недостаточности продукция СРБ снижается [5]. Уровень СРБ как у мужчин, так и у женщин одинаковый, лишь на поздних стадиях беременности его концентрация незначительно повышается.

У здоровых лиц содержание СРБ в сыворотке крови не превышает 10 мг/л, а медиана составляет 0,8 мг/л [6]. Повышенные концентрации СРБ, связанные с инфекционной патологией, находятся в интервале от 5 до 500 мг/л. Нижняя граница области определения при использовании высокочувствительных методов составляет порядка 0,5 мг/л.

Методы определения СРБ в сыворотке (плазме) крови или другой биологической жидкости подразделяются на неиммунологические и иммунологические (иммунохимические). Неиммунологические методы, разработанные в 1930–40-е годы, представляют лишь исторический интерес. Использование иммунохимических методов определения СРБ началось с работы Н.Андерсона и М.МакКарти [7], впервые применивших для этой цели соответствующую антисыворотку. В 1950-е годы было разработано несколько вариантов полуколичественных иммунохимических методов определения концентрации СРБ: латексной и гемагглютинации, реакции связывания комплемента, преципитации в геле, причем полуколичественный метод латексной агглютинации до сих пор применяется в ряде клинических лабораторий. Перечень количественных иммунохимических методов определения СРБ, используемых в настоящее время, представлен в табл. 1.

Каждый из перечисленных тестов имеет свои достоинства (быстрота анализа, точность, чувствительность, воспроизводимость и пр.) и недостатки (трудоемкость выполнения анализа, потребность в сложном оборудовании, длительность реакции, необходимость предварительной обработки исследуемого образца и пр.), обуславливающие целесообразность их клинического применения в зависимости от поставленной задачи. Так, радиальная иммунодиффузия (РИД) является

достаточно чувствительным, точным и самым простым в выполнении методом, не требующим аппаратного оснащения. Однако метод РИД имеет существенный недостаток – большую длительность проведения анализа, что ограничивает его применение в ургентной практике. Поэтому наиболее перспективным методом является иммунонефелометрия (ИНМ), позволяющая получить результат в течение нескольких минут.

Многочисленные исследования позволяют говорить о высокой значимости определения СРБ при ВП. Отмечено, что его использование облегчает диагностику, в том числе этиологическую, оценку тяжести и прогноза ВП, а его снижение на фоне лечения свидетельствует об адекватности и достаточности антибактериальной терапии (АБТ) [8, 9].

В то же время следует отметить, что, по данным разных авторов, пороговые значения СРБ для диагностики ВП варьируют от исследования к исследованию, что обусловлено различиями обследуемых пациентов по возрасту, полу, этиологии ВП и сопутствующим заболеваниям и, вероятно, разными методиками определения СРБ. По мнению большинства авторов, диагностический пороговый уровень СРБ при ВП должен превышать 50 мг/л [11, 12]. Высокоспецифичным для пневмонии является уровень СРБ > 100 мг/л, позволяя в сомнительных случаях решить вопрос о необходимости проведения эмпирической АБТ [11, 13]. В исследовании А.Кастро-Гардиола и соавт. (2000 г.) показано, что значения СРБ > 100 мг/л служат наилучшим маркером для дифференциации ВП от других заболеваний (чувствительность 70%, специфичность 96%) [10]. Значение СРБ, при котором диагноз ВП практически исключен, по мнению С.Фландерса и соавт. (2004 г.) [11] и Ж.Алмиралл (2004 г.) [11], составляет менее 11 мг/л (чувствительность 94%, специфичность 95%).

При наличии обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которое необходимо дифференцировать от ВП, определение сывороточного уровня СРБ является весьма ценным. Пороговое значение СРБ, разделившее больных ВП и пациентов с обострением ХОБЛ, составляет порядка 33 мг/л (чувствительность 83%, специфичность 44%) [13]. У больных с обострением ХОБЛ, бронхиальной астмой значение СРБ > 48 мг/л обладало чувствительностью 91% (95% доверительный интервал 80–97%) и специфичностью 93% (95% доверительный интервал 86–98%) для выявления больных с пневмонией [15]. В отечественном исследовании показано, что при диагностике ВП у больных ХОБЛ пороговое значение СРБ составляет 51,5 мг/л и более [16].

Интересным и весьма востребованным в клинической практике фактом является, как правило, низкий уровень сывороточного СРБ при специфическом легочном процессе. Исследование Young Ae Kang и соавт. (2009 г.) показало значимое различие в уровнях СРБ (88,8 vs 52,7 мг/л;  $p < 0,001$ ) и ПКТ (0,514 vs 0,029 нг/мл;  $p < 0,001$ ) при ВП и туберкулезе легких. Таким образом,

**Таблица 1. Современные методы определения концентрации СРБ**

| Метод  | Чувствительность | Время анализа |
|--------|------------------|---------------|
| ЭИД    | 6 мкг/мл         | 5–22 ч        |
| РИД    | 2–3 мкг/мл       | 24–48 ч       |
| ИНМ    | 1–2 мкг/мл       | 0,15–3 ч      |
| ЛА+ИНМ | 30–50 нг/мл      | 0,5–1 ч       |
| ФИА    | 20 нг/мл         | 12 ч          |
| РЭИД   | 10 нг/мл         | 9 дней        |
| ИФА    | 4–8 нг/мл        | 12–16 ч       |
| РИА    | 3 нг/мл          | 24 ч          |

Примечание. ЭИД – электроиммунодиффузия, ЛА+ИНМ – латексная агглютинация с учетом результатов реакции ИНМ, ФИА – флуоресцентно-иммунный анализ, РЭИД – радиоэлектроиммунодиффузия, РИА – радиоиммунный анализ.

уровень СРБ наряду с уровнем ПКТ может служить дополнительным параметром в дифференциальной диагностике этих двух заболеваний [17].

Ценность СРБ для этиологической диагностики ВП исследуется давно, однако авторы расходятся в определении точных значений, коррелирующих с определенным возбудителем ВП. Поэтому в практической деятельности для разграничения вирусной и бактериальной пневмонии [18], а также типичной и атипичной флоры, применимы лишь ориентировочные уровни СРБ. Проведенные в 1990-х годах исследования показали, что для бактериальной инфекции характерны концентрации СРБ, превышающие 40 мг/л. Сходный показатель 40 мг/л рекомендован M.Korppi и соавт. (1997 г.) для разграничения вирусной и бактериальной пневмонии [19]. Однако в исследовании E.García Vazquez и соавт. (2003 г.) [21] СРБ при вирусной пневмонии составил 140 мг/л, у K.Lehtomaki и соавт. (1998 г.) – 50 мг/л [20], а в исследовании J.Almirall и соавт. (2004 г.) – 98 мг/л [13]. Впрочем, учитывая, что в подавляющем числе случаев при тяжелых изначально вирусных пневмониях происходит присоединение бактериальных агентов, вариабельность СРБ не выглядит удивительной.

Атипичные возбудители (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), имеющие значительный удельный вес среди нетяжелых пневмоний, также демонстрируют вариабельные значения СРБ – от 60 [20] до 130 мг/л [21]. В исследованиях S.Krüger и соавт. (2009 г.), P.Esrafi и соавт. (2012 г.) у пациентов с тяжелой ВП наиболее высокие уровни СРБ, как правило, определялись у пациентов с выявленными типичными при пневмонии микроорганизмами (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и пр.), но разделение их от случаев атипичной (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) или вирусной пневмонии оказалось невозможным [22, 23].

Таким образом, в отношении вирусов и атипичных возбудителей СРБ может лишь дополнять этиологическую диагностику, тогда как пневмококковая и легионеллезная пневмония хорошо коррелируют с высоким уровнем СРБ. Так, при пневмококковой этиологии ВП концентрации СРБ, как правило, выше 160 мг/л. Для легионеллезной инфекции этот показатель еще выше. В исследовании J.Almirall и соавт. (2004 г.) средний уровень СРБ при легионеллезной пневмонии составил 178 мг/л, в работе E.García Vazquez и соавт. (2003 г.) – 250 мг/л [13, 21].

Уровень СРБ коррелирует с тяжестью пневмонического процесса и прогнозом [13, 22–24]. Пороговая концентрация СРБ, по мнению ряда авторов, определяющая потребность в госпитализации, составляет порядка 100–110 мг/л [25]. Значение СРБ >150 мг/л можно считать неблагоприятным лабораторным признаком тяжелого течения ВП и дополнительным показанием к проведению интенсивной АБТ и дезинтоксикационной терапии.

Это свойство СРБ позволяет выявлять пациентов, не только требующих более интенсивного лечения, но и оценивать его эффективность. По данным U.Hohenthal и соавт., 2009 г. (в исследование включены 384 госпитализированных пациента с ВП), сохранение концентрации СРБ >100 мг/л на 4-е сутки терапии свидетельствовало о неэффективной терапии и развитии осложнений

( $p < 0,01$ ) [25]. В исследовании R.Smith и соавт. (1995 г.) также были показаны развитие осложнений и увеличение риска смертности при росте сыровоточного уровня СРБ на фоне проводимой антибиотикотерапии [26]. Оценка адекватности АБТ с помощью СРБ проведена в проспективном исследовании у 289 больных с тяжелой ВП [27]. Уровень СРБ измерялся при поступлении в стационар, а также на 3 и 7-е сутки госпитализации. Стартовая АБТ была адекватной у 38,8% больных. При снижении уровня СРБ менее чем на 60% на 3-и сутки госпитализации и менее чем на 90% на 7-е сутки отмечена связь с повышенной вероятностью неэффективной АБТ (отношение шансов – ОШ 6,98 и 3,74 соответственно). Таким образом, замедление нормализации уровня СРБ у больных ВП служит отражением неадекватности АБТ. В исследовании A.Ruiz-González и соавт. (2010 г.) определялась полезность СРБ для дифференциации истинной неэффективности лечения от медленного ответа на лечение. Уровень СРБ определялся при поступлении и на 4-е сутки госпитализации. У 78 (27,4%) из 285 пациентов на 4-е сутки состояние не стабилизировалось. Среди них у 56 (78,1%) выздоровление наступило без смены антибиотика, а у 22 больных (28,2%) стартовая эмпирическая терапия была модифицирована. На 4-е сутки уровень СРБ снизился у 52 (92,9%) пациентов с медленно разрешающейся ВП и только у 7 (31,8%) – с поздней неэффективностью лечения ( $p < 0,001$ ). Авторами был разработан алгоритм выделения пациентов с истинной неэффективностью лечения, включающий динамику концентрации СРБ на 4-е сутки антибиотикотерапии [28].

Определение СРБ при ВП также может быть использовано при прогнозировании неблагоприятного исхода заболевания. В исследовании R.Ménendez и соавт. (2009 г.) у 453 пациентов с ВП, стратифицированных по шкалам PORT, CURB-65 и CRB-65, исследовалась совокупность биомаркеров воспаления для прогнозирования 30-дневной летальности, которая наблюдалась в 7,8%. Добавление СРБ к PSI увеличило AUC (количественная интерпретация ROC-анализа – площадь под ROC-кривой) с 0,80 до 0,85, к CURB-65 – с 0,82 до 0,85 и к CRB-65 – с 0,79 до 0,85. При использовании одновременно двух шкал (PSI и CURB-65/CRB-65) и СРБ AUC составила 0,88 [29]. В исследовании J.Chalmers и соавт. (2008 г.) участвовали 570 больных с ВП, которым определяли СРБ при поступлении и на 4-е сутки терапии. Тридцатидневная летальность составила 9,6%. Уровни СРБ обладали высокой отрицательной предсказательной ценностью для исключения 30-дневной летальности (уровень ниже 10 мг/л – 100%; ниже 50 мг/л – 99,1%; ниже 100 мг/л – 98,9%; ниже 200 мг/л – 94,9%). Пороговый уровень сыровоточного СРБ <100 мг/л при поступлении был достоверно ассоциирован с меньшим риском 30-дневной летальности (ОШ=0,18), потребности в респираторной и/или инотропной поддержке (ОШ=0,21) и риском развития осложнений пневмонии (ОШ=0,05). Снижение уровня СРБ на 4-е сутки менее 50% от исходного, напротив, повышало риск 30-дневной летальности (ОШ=24,5), потребности в искусственной вентиляции легких и/или вазопрессорах (ОШ=7,1) и возникновении осложнений пневмонии (ОШ=15,4);  $p=0,0001$  [30].

В подобном исследовании при тяжелых пневмониях, требующих лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), снижение

Таблица 2. Интерпретация результатов измерения концентрации ПКТ

| Уровень ПКТ, нг/мл | Возможная причина                                                                                    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <0,5               | При соответствующей клинической картине вероятно наличие локализованной инфекции, сепсис исключается |
| 0,5–2              | Локализованная инфекция с высокой вероятностью генерализации, начинающийся сепсис                    |
| 2–10               | Сепсис                                                                                               |
| >10                | Тяжелый сепсис, септический шок                                                                      |

уровня СРБ в течение 2 сут ассоциировалось с летальностью 15,4%, тогда как сохранение высоких концентраций СРБ сопровождалось летальностью 60,9% [31]. L.Coelho и соавт. (2007 г.) ежедневно определяли концентрацию СРБ в сыворотке у 53 больных тяжелой ВП. Уровень СРБ на 3-и сутки госпитализации выше 50% от исходного уровня оказался маркером плохого прогноза (чувствительность 91%, специфичность 59%). В зависимости от динамики СРБ больные были разделены на 4 группы: быстрый ответ, медленный ответ, двухфазный ответ и отсутствие ответа. Среди больных с быстрым ответом выживаемость составила 96%, с медленным ответом – 74%, с двухфазным ответом – 67%, с отсутствием ответа – 0 ( $p<0,001$ ) [32].

Определение СРБ регламентировано в ряде международных документов по ведению пациентов с ВП. Например, согласно рекомендациям Британского торакального общества рекомендуется измерять концентрацию СРБ в начале и после нескольких дней терапии у взрослых больных, госпитализированных в стационар по поводу ВП [7]. Пороговые значения СРБ  $>100$  мг/л положены в основу диагностического алгоритма при ВП, созданного европейскими экспертами [14]. Так, в случае повышения концентрации СРБ  $>100$  мг/л диагноз «пневмония» (при наличии клинических симптомов респираторной инфекции) является наиболее вероятным и требует незамедлительного назначения АБТ. Напротив, уровень СРБ  $<20$  мг/л определяет необходимость альтернативного диагностического поиска (тромбоэмболии легочной артерии, сердечная недостаточность, обострение хронического бронхита и пр.) [14].

### Прокальцитонин

В 1984 г. J.Le Moules и соавт. [33] был описан ПКТ – белок, состоящий из 116 аминокислот. ПКТ представляет собой прогормон – предшественник кальцитонина. Кальцитонин регулирует метаболизм костей и кальция, а также ингибирует резорбцию кости остеокластами. Предшественники кальцитонина и сам кальцитонин вырабатываются главным образом в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы и легких, где и запасается зрелый гормон. У здоровых и больных ПКТ определяются на уровне 0,01 нг/мл [34]. Время полувыведения ПКТ равно 36–48 ч, что дает ему диагностическое преимущество при диагностике инфекции перед СРБ (19 ч) и цитокинами (около 24 ч) [35]. Интерпретация результатов измерения концентрации ПКТ представлена в табл. 2.

Влияния антимикробной химиотерапии, вазоактивных лекарственных препаратов, болеутоляющих средств, антикоагулянтов или мочегонных средств на измерение ПКТ не выявлено. Для определения клинической тактики рекомендуется измерять концентрацию ПКТ как минимум 1 раз в день в течение курса противовоспалительной терапии. В целом 50% снижение концентрации ПКТ в течение нескольких дней указывает на эффективность терапии (хирургической, антибактериальной). Устойчиво высокая или повышающаяся концентрация ПКТ указывает на неконтролируемое течение заболевания и необходимость изменения терапии [36].

Одни из первых исследований ПКТ были посвящены возможностям его применения при медулярном раке щитовидной железы и мелкоклеточной карциноме легкого, в которых ПКТ рассматривался как маркер неопластического процесса [37]. Во время войны в Персидском заливе ПКТ использовался в качестве потенциального маркера тяжелого повреждения легких, вызванного вдыханием токсичных газов. При ретроспективном анализе полученных данных были установлены высокие концентрации ПКТ у ожоговых больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Это

навело на мысль о взаимосвязи уровня ПКТ и сепсиса. С того момента, как ПКТ привлек внимание в качестве биомаркера воспаления [38], исследование его роли велось в основном в области неотложной медицины. Этот интерес был вызван патогенетически обусловленными высокими значениями уровня ПКТ при состояниях, сопровождающихся системным воспалительным ответом.

Стимулирующее действие на выработку ПКТ оказывает липополисахарид бактериальной стенки, причем при тяжелой инфекции повышение уровня ПКТ, в отличие цитокинов, происходит достаточно быстро и сохраняется длительно, что делает его специфическим маркером сепсиса. Ранее при нетяжелой пневмонии как локальной инфекции без бактериемии исследование уровня ПКТ считалось необоснованным. Однако в последние несколько лет интерес к исследованию биомаркеров при ВП находится на этапе все возрастающего роста. В то время как в работах, посвященных ведению тяжелых пневмоний, практическая ценность ПКТ подтверждена многократно, выводы работ о целесообразности определения ПКТ при нетяжелой пневмонии противоречивы. Однако авторы единодушно отмечают диагностическое и прогностическое преимущество ПКТ над такими привычными маркерами воспаления, как СРБ, скорость оседания эритроцитов, уровень лейкоцитов крови и пр. [23, 39–41].

Возможность применения ПКТ для дифференциальной диагностики ВП и туберкулеза легких показана в исследовании W.Niu и соавт. (2013 г.) [42]. В исследовании M.Bafadhel и соавт. (2011 г.) получены результаты, свидетельствующие о значимом повышении ПКТ при ВП по сравнению с обострением ХОБЛ и бронхиальной астмы. При ВП уровень ПКТ составил 1,27 нг/мл, при обострении астмы – 0,03 нг/мл и ХОБЛ – 0,05 нг/мл [15].

Этиологическая направленность лечения увеличивает шансы на эффективность стартовой АБТ, в связи с чем растет интерес к ПКТ как к критерию этиологической диагностики ВП. В исследовании P.España и соавт. (2012 г.) пороговое значение ПКТ для различения бактериальной и атипичной/вирусной этиологии ВП составило 0,1 нг/мл (ОШ 8,3). Для пневмококковой этиологии ВП пороговое значение ПКТ было выше 0,15 нг/мл (ОШ 21,7) [23]. В исследованиях M.Horie и соавт. (2012 г.) и M.Tamura и соавт. (2014 г.), каждое из которых включало более 100 пациентов, подтверждена значимая ассоциация уровня ПКТ с пневмококковой этиологией ВП ( $p<0,05$ ) [43, 44]. Сходные результаты получены испанскими учеными (A.Julián-Jiménez и соавт., 2014) – предсказательная ценность ПКТ в сочетании со шкалами прогноза ВП PSI и CURB-65 для диагностики пневмококковой этиологии процесса составила 0,952 ( $p<0,0001$ ) [45].

В ряде зарубежных исследований показано, что уровень ПКТ может применяться в качестве дополнительного критерия тяжести ВП. Использование ПКТ совместно со шкалой прогноза и степени тяжести ВП CURB-65 безопасно сокращает долю госпитализируемых пациентов, а также помогает скорректировать и сократить использование антибиотиков [23]. В этом исследовании уровень ПКТ  $>0,15$  нг/мл был лучшим показателем необходимости госпитализации. В 2014 г. M.Tamura и соавт. показали, что уровень ПКТ значимо коррелировал с тяжестью ВП, определенной по шкалам PSI ( $r=0,380$ ,  $p<0,001$ ) и A-DROP ( $r=0,422$ ,  $p<0,001$ ) [44]. Столь же высокая корреляция ( $r=0,408$ ,  $p<0,01$ ) уровня ПКТ с балльной оценкой тяжести ВП по шкалам PSI и CURB-65 выявлена в работе J.Kim и соавт. (2013 г.) [46]. В другом исследовании уровень ПКТ 10 нг/мл достоверно коррелировал с необходимостью лечения в ОРИТ [47].

Неменьшую значимость демонстрирует ПКТ как предиктор неблагоприятных исходов ВП, к которым отно-

Таблица 3. Сравнительные показатели эффективности и безопасности АБТ по группам

|                                           | Первая группа<br>(стандартная терапия) | Вторая группа («биомаркер-ориентированная» терапия) | p        |
|-------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|
| Продолжительность АБТ, сут                | 7,7±2,8                                | 6,1±2,5                                             | 0,058253 |
| Сроки нормализации температуры тела, сут  | 2,7±0,9                                | 2,8±1,1                                             | 0,317545 |
| Сроки нормализации анализа крови, сут     | 10,1±2,9                               | 10,4±3,8                                            | 0,711483 |
| Сроки рентгенологического разрешения, сут | 10,8±3,8                               | 11,6±4,9                                            | 0,619300 |
| Частота развития НЯ, %                    | 28,3                                   | 18,3                                                | 0,08423  |

сят неэффективность стартовой терапии, развитие осложнений и летальность. Так, повышение ПКТ на 3-и сутки госпитализации достоверно связано с ростом 30-дневной летальности, неэффективностью стартовой терапии [44, 46].

Особый интерес представляет перспектива использования ПКТ для оптимизации назначения АБТ. В ряде исследований показано, что назначение антибактериальных препаратов при инфекциях дыхательных путей в случае уровня ПКТ<0,1 нг/мл нецелесообразно, тогда как при значении ПКТ>0,25 нг/мл вероятность принятия правильного решения о начале АБТ составляет 83% [48]. W.Long и соавт. (2011 г.) доказали, что в группе ПКТ-контролируемой терапии антибиотики назначались на 13,1% реже и длительность АБТ снижалась с 7 до 5 сут [49]. В исследовании ProHOSP [50], посвященном ведению пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, было показано отсутствие различий в частоте неблагоприятных исходов в группах ПКТ-контролируемой (15,8%) и стандартной терапии (18,3%). Средняя длительность АБТ в группе ПКТ оказалась ниже как у всех пациентов (5,7 vs 8,7 сут), так и в группах ВП, обострения ХОБЛ и острого бронхита. Кроме того, в группе ПКТ-контролируемой терапии реже отмечались антибиотикоассоциированные нежелательные явления (НЯ), чем в группе с использованием стандартного лечения (19,8% vs 28,1%). Результаты многоцентрового европейского исследования ProREAL также демонстрируют, что использование ПКТ при лечении инфекций нижних дыхательных путей эффективно снижает использование антибиотиков без увеличения риска развития осложнений [51]. В мета-анализе исследований ПКТ с 1996 по 2010 г. показано значительное сокращение частоты назначений антибактериальных препаратов и продолжительности применения антибиотиков в группах ПКТ-контролируемой терапии по сравнению со стандартной терапией. Кроме того, использование ПКТ-контролируемой АБТ не влияло на летальность, госпитализацию в ОРИТ и длительность госпитализации [52].

В обзоре P.Schuetz и соавт. (2013 г.), включившем 14 исследований 4221 пациента, «ПКТ-ориентированная» терапия характеризовалась более короткими сроками приема антибиотика, нежели стандартное лечение, и, как следствие, меньшим числом НЯ [53].

В собственном исследовании изучались практические возможности применения биомаркеров (СРБ, ПКТ) при лечении госпитализированных больных ВП. В исследование включены 240 пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара. Больные, последовательно поступавшие в пульмонологическое отделение, были рандомизированы на 2 группы для последующего анализа. В 1-ю группу входили 120 пациентов, средний возраст 19,7±1,8 года. Во 2-ю группу были включены также 120 больных, средний возраст которых составил 20,1±1,9 года. У пациентов 2-й группы при поступлении и на 4-е сутки АБТ исследовались уровни ПКТ и СРБ. Исследование уровня ПКТ в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реагентов «Прокальцитонин-ИФА-Бест» (Россия). Количественное определе-

ние СРБ в сыворотке крови осуществлялось иммуно-турбидиметрическим методом с использованием реагентов «SS CPRW» (США).

Все пациенты получали стандартную терапию в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ВП [54]. Однако в 1-й группе длительность антибиотикотерапии определялась динамикой клинических симптомов заболевания, рентгенологической картиной и результатами лабораторной диагностики. Во 2-й группе сроки проведения АБТ определялись в том числе с использованием анализа динамики снижения уровней СРБ и ПКТ («биомаркер-ориентированная» терапия).

Результаты исследования продемонстрировали значимое снижение уровней обоих биологических маркеров на 4-е сутки эффективной АБТ ( $p<0,0001$ ). При этом средний показатель снижения уровня ПКТ на 4-е сутки составил 70,4±41,8%, а средний показатель снижения СРБ – 72,3±20,3%.

Сравнительные показатели эффективности и безопасности лечения по группам представлены в табл. 3.

В группе стандартной терапии (1-я группа) средняя продолжительность АБТ составила 7,7±2,8 сут, средний срок нормализации температуры тела – 2,7±0,9 сут, средний показатель нормализации клинического анализа крови – 10,1±2,9 сут, средний срок рентгенологического разрешения пневмонии – 10,8±3,8 сут. Возникновение НЯ в ходе лечения отмечено у 34 пациентов (28,3%).

В группе биомаркеров (2-я группа), где длительность АБТ определялась динамикой сывороточных уровней ПКТ и СРБ, средняя продолжительность АБТ составила 6,1±2,5 сут, средний срок нормализации температуры тела – 2,8±1,1 сут, средний показатель нормализации клинического анализа крови – 10,4±3,8 сут, средний срок рентгенологического разрешения пневмонии – 11,6±4,9 сут. НЯ в ходе лечения зафиксированы у 22 (18,3%) пациентов.

По результатам исследования можно отметить, что снижение сывороточного уровня обоих биомаркеров на 70% и более на 4-е сутки АБТ является дополнительным критерием достаточности АБТ. Применение «биомаркер-ориентированной» терапии при ВП характеризуется снижением длительности применения антибиотиков и сопровождается лучшей переносимостью лечения.

Таким образом, определение ПКТ и СРБ количественным способом является ценным методом диагностики и мониторинга эффективности лечения ВП. Наличие доступных лабораторных наборов позволяет рекомендовать данные методы к более широкому использованию в практической деятельности лечебных учреждений при ведении больных ВП.

Литература

1. Tillet W, Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930; 52: 561–71.
2. MacLeod C, Avery O. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: II. Isolation and properties of the reactive protein. *J Exp Med* 1941; 73 (2): 183–90.
3. Hirschfield G, Pepys M. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *Q J Med* 2003; 96 (11): 793–807.

4. Young B et al. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118–24.
5. Pepys M, Hirschfield G. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–12.
6. Shine B et al. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981; 117: 13–23.
7. Anderson H, McCarty M. *Am J Med* 1950; 8: 445.
8. Bauer S, Lamy O. Role of C-reactive protein in the diagnosis, prognosis and follow-up of community-acquired pneumonia. *Rev Med Suisse* 2010; 6 (269): 2068–70, 2072–3.
9. Van der Meer V, Neven A, van den Broek P, Assendelft W. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331 (7507): 26.
10. Castro-Guardiola A, Armengou-Arxé A, Viejo-Rodríguez A et al. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 334–9.
11. Flanders S et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004; 116: 529–35.
12. Macfarlane J, Holmes W, Gard P et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56: 109–14.
13. Almirall J, Bolibar I, Toran P et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335–42.
14. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (6): 1–59.
15. Bafadbel M, Clark T, Reid C et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011; 139 (6): 1410–8.
16. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической obstructивной болезни легких. *Уральский мед. журн.* 2008; 13: 19–24.
17. Young Ae Kang, Sung-Youn Kwon, Ho IL Yoon et al. Role of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Differentiation of Tuberculosis from Bacterial Community Acquired Pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24 (4): 337–42.
18. McCarthy P, Frank A, Ablow R et al. Value of the C-reactive protein test in the differentiation of bacterial and viral pneumonia. *J Pediatr* 1978; 92: 454–6.
19. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M et al. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997; 10: 1125–9.
20. Lehtomaki K. Clinical diagnosis of pneumococcal, adenoviral, mycoplasmal and mixed pneumonias in young men. *Eur Respir J* 1988; 1: 324–9.
21. Garcia Vazquez E, Martinez J, Mensa J et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 702–5.
22. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J et al. CAPNETZ Study Group. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; 10 (1): 65.
23. España P, Capelastegui A, Bilbao A et al. Population Study of Pneumonia (PSOP) Group. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31 (12): 3397–405.
24. Agapakis D, Tsantilis D et al. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2010; 15 (5): 796–803.
25. Hobenthal U, Hurme S et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (11): 1026–32.
26. Smith R. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107: 1028–31.
27. Bruns A, Oosterbeert J, Hak E, Hoepelman A. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 726–32.
28. Ruiz-González A, Falguera M, Porcel JM et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *Eur J Int Med* 2010; 21: 548–52.
29. Ménendez R, Martínez R et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64 (7): 587–91.
30. Chalmers J, Singanayagam A, Hill A. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219–25.
31. Lobo S, Lobo F, Bota D et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043–9.
32. Coelho I, Póvoa P, Almeida E et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11 (4): 92.
33. Le Moullec J, Jullienne A, Chenais J et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 1984; 167: 93–7.
34. Becker K, Müller B, Nylén E et al. Calcitonin gene family of peptides. Becker K, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2001; p. 520–34.
35. Моррисон В.В., Божedomов А.Ю. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2010; 6 (2): 261–7.
36. Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. Berlin, *Brabms Diagnostica*, 1996; 3–41.
37. Bobuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26 (S2): 146–7.
38. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341 (8844): 515–8.
39. Christ-Crain M, Opal S. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2010; 14 (1): 203.
40. Krüger S, Ewig S et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008; 31 (2): 349–55.
41. Upadhyay S, Niederman M. Biomarkers: What is Their Benefit in the Identification of Infection, Severity Assessment, and Management of Community-acquired Pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27 (1): 19–31.
42. Niu W, Wan Y, Li M et al. The diagnostic value of serum procalcitonin, IL-10 and C-reactive protein in community acquired pneumonia and tuberculosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (24): 3329–33.
43. Horie M, Ugajin M, Suzuki M et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 2012; 343 (1): 30–5.
44. Tamura M, Watanabe M, Nakajima A et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *J Infect Chemother* 2014; 2: 97–103.
45. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J et al. Diagnostic and prognostic power of biomarkers to improve the management of community acquired pneumonia in the emergency department. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182623>
46. Kim J, Seo J et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 2013; 74 (5): 207–14.
47. Ugajin M, Yamaki K et al. Predictive Values of Semi-Quantitative Procalcitonin Test and Common Biomarkers for the Clinical Outcomes of Community-Acquired Pneumonia. *Respir Care* 2014; 59 (4): 564–73.
48. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84–93.
49. Long W, Deng X et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2011; 16 (5): 819–24.
50. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37 (2): 384–92.
51. Albrich W, Dusemund F, Bucher B et al. ProREAL Study Team. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in «real life»: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 715–22.
52. Hui Li, Yi-Feng Luo et al. Meta-Analysis and Systematic Review of Procalcitonin-Guided Therapy in Respiratory Tract Infections. *Antimicrob Agents and Chemother* 2011; 55 (12): 5900–6.
53. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health* 2013; 8 (4): 1297–371.
54. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010.