

Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы

Т.В. Кондратьева^{✉1}, А.А. Зайцев²

¹ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, Подольск, Россия;

²ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

[✉]tanyakondratieva@mail.ru

Аннотация

Острые и хронические респираторные заболевания воспалительного генеза представляют собой колоссальное бремя для системы здравоохранения во всем мире. Настоящий обзор зарубежных и отечественных исследований посвящен анализу практического применения диагностических и прогностических возможностей плазменных биомаркеров воспалительного ответа, таких как С-реактивный белок, прокальцитонин и пресепсин, перспективам их использования при инфекциях нижних дыхательных путей, включая внебольничную пневмонию, а также при обострениях хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы.

Ключевые слова: плазменные биомаркеры воспаления, С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, инфекции нижних дыхательных путей, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, внебольничная пневмония.

Для цитирования: Зайцев А.А., Кондратьева Т.В. Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 34–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200065

Review

Serum biomarkers of inflammation in acute and chronic inflammatory respiratory diseases: practice and prospects

Tatiana V. Kondrateva^{✉1}, Andrei A. Zaytsev²

¹1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia;

²Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

[✉]tanyakondratieva@mail.ru

Abstract

Acute and chronic respiratory diseases of inflammatory origin are a huge burden on the health system worldwide. This review of foreign and domestic studies is devoted to the analysis of practical diagnostic and prognostic capabilities of serum biomarkers of inflammatory response, such as C-reactive protein, procalcitonin and presepsin, and the prospects for their use in low respiratory tract infections, including community-acquired pneumonia, as well as exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma.

Key words: serum biomarkers of inflammation, C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, lower respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, community-acquired pneumonia.

For citation: Kondrateva T.V., Zaytsev A.A. Serum biomarkers of inflammation in acute and chronic inflammatory respiratory diseases: practice and prospects. Consilium Medicum. 2020; 22 (3): 34–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200065

Болезни органов дыхания являются одними из наиболее социально значимых заболеваний в современном мире [1]. Так, по данным эпидемиологических исследований, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдают 4–5% взрослого населения развитых стран, а ежегодное число умерших достигает 3 млн человек [2]. По официальной статистике Минздрава России в России около 3 млн больных ХОБЛ, однако результаты отдельных исследований свидетельствуют о широкой распространенности данного заболевания и рядом авторов утверждается, что реальное число больных достигает 16 млн человек [3].

Внебольничная пневмония (ВП), несмотря на значительные достижения в диагностике, лечении и профилактике, остается важнейшей медико-социальной и экономической проблемой. Ежегодно общее число больных в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек. В России, согласно официальной статистике, среди лиц старше 18 лет регистрируется порядка 440–500 тыс. случаев ВП в год [4].

Особо важным аспектом обсуждаемой проблемы является то, что инфекционные заболевания органов дыхания, включая обострения ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА), – частые причины назначения антибиотиков, что значимо влияет на динамику антибиотикорезистентности. Именно поэтому при ведении таких пациентов остро возникает вопрос своевременной диагностики, разграничения вирусной и бактериальной этиологии заболевания, определения интенсивности воспаления с целью решения вопроса о целесообразности назначения антимикробных препара-

тов. Для достижения данной цели определенное практическое значение имеют плазменные биомаркеры воспаления, чья роль будет рассмотрена далее.

Острофазовая реакция организма вследствие воспаления и повреждения тканей сопровождается качественным и количественным изменением клеточного состава крови и секреторных жидкостей, а также выработкой более чем 30 реagensов белковой природы, которые рассматриваются исследователями как биомаркеры воспаления.

Среди плазменных пептидных биомаркеров инфекционного воспаления наиболее известны С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, пресепсин, гаптоглобин, неоптерин, церулоплазмин, фибриноген, фактор некроза опухолей α , интерлейкин-6, 8, 10 и др. Диагностическая и прогностическая ценность их определяется высокой корреляцией плазменных концентраций с тяжестью заболевания и массивностью повреждения. Наиболее изученным и широко используемым в клинической практике плазменным острофазовым белком является СРБ, преимущества которого связаны с доступностью его определения, в том числе количественным способом, практически в любом лечебном учреждении [5]. В настоящее время перспективы ведения больных с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) связаны с еще двумя плазменными биомаркерами воспалительного ответа – прокальцитонином (ПКТ) и пресепсином, хотя в целом область применения последнего в респираторной практике ограничена тяжелыми пневмониями. Анализу практических возможностей и перспектив применения биомаркеров при заболеваниях органов дыхания посвящена данная публикация.

С-реактивный белок

СРБ является α_2 -глобулином, принадлежащим к семейству плазменных белков-пентраксинов. Выработка СРБ гепатоцитами начинается под контролем провоспалительных цитокинов, главным образом интерлейкина-6, в ответ на воспаление или повреждение тканей. Концентрация СРБ целиком определяется скоростью его синтеза, которая отражает интенсивность патологического процесса. При обратном развитии воспаления уровень циркулирующего СРБ быстро уменьшается в течение 4–9 ч [6]. Повышенные концентрации СРБ, связанные с инфекционной патологией, находятся в интервале от 5 до 500 мг/л. Наиболее перспективным методом определения СРБ является иммунонефелометрия, позволяющая получить результат в течение нескольких минут.

Данные многолетних исследований 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) [7, 8]. В то же время следует отметить, что пороговые значения СРБ для диагностики ВП варьируют от исследования к исследованию, что обусловлено различиями обследуемых пациентов по расе, возрасту, полу, этиологии ВП, имеющейся коморбидности и, вероятно, разными методиками определения СРБ. По мнению большинства авторов, диагностический пороговый уровень СРБ при ВП должен превышать 50 мг/л [9, 10]. Высокоспецифичным для пневмонии является уровень СРБ >100 мг/л, позволяя в сомнительных случаях решить вопрос о необходимости проведения эмпирической АБТ [9, 11]. В исследовании А. Castro-Guardiola и соавт. показано, что значения СРБ >100 мг/л служат наилучшим маркером для дифференциации ВП от других заболеваний (чувствительность 70%, специфичность 96%) [12]. Значение СРБ, при котором диагноз ВП практически исключен, по мнению J. Almirall и соавт. [11], составляет менее 11 мг/л (чувствительность 94%, специфичность 95%).

Ценность СРБ для этиологической диагностики ВП исследуется давно, однако авторы расходятся в определении точных значений, коррелирующих с конкретным возбудителем ВП. Известно, что устойчивость к антибиотикам вследствие чрезмерного их назначения возросла во всем мире до такой степени, что в настоящее время она рассматривается как глобальный кризис общественного здравоохранения. Схожие клинические особенности вирусных и бактериальных инфекций значительно снижают способность, особенно на уровне первичной медико-санитарной помощи, определять потенциальную пользу для пациента от начала АБТ. Как следствие крайне важна потребность в инструментах для снижения диагностической неопределенности. На практике для различения вирусной и бактериальной пневмонии, а также типичной и атипичной бактериальной флоры применимы лишь ориентировочные уровни СРБ. Так, в исследовании E. Garcia Vazquez и соавт. [13] СРБ при вирусной пневмонии составил рекордные 140 мг/л, у K. Lehtomaki – 50 мг/л [14], а в исследовании J. Almirall и соавт. – 98 мг/л [11]. Впрочем, учитывая, что в подавляющем числе случаев при тяжелых первично-вирусных пневмониях происходит присоединение бактериальных агентов, вариабельность СРБ не выглядит удивительной. Атипичные возбудители (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), имеющие значительный удельный вес среди нетяжелых ВП, также демонстрируют вариабельные значения СРБ – от 60 [14] до 130 мг/л [13]. Пневмонии, ассоциированные со *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, как правило, сопровождались очень высокими плазменными концентрациями СРБ, но разделение их от случаев атипичной (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) или вирусной пневмонии оказалось невозможным [15, 16]. В отношении легио-

неллезной пневмонии значения СРБ оказались наивысшими – 178 мг/л [11] и 250 мг/л [13]. Таким образом, в отношении вирусов и атипичных возбудителей СРБ может лишь дополнять этиологическую диагностику, тогда как пневмококковая и легионеллезная пневмония за счет паттерна интенсивного воспаления хорошо коррелируют с высоким уровнем СРБ.

Сравнительно недавно для различия ВП и острого бронхита, который чаще всего имеет вирусную природу, у пациента с острым кашлем и другими симптомами ИНДП на амбулаторном этапе медицинской помощи был предложен алгоритм, основанный на концентрации СРБ в плазме крови. При уровне СРБ >100 мг/л диагноз пневмонии представляется определенным, что требует начала АБТ, при уровне СРБ <20 мг/л пациент не нуждается в назначении АБТ, так как речь идет об альтернативном процессе, не требующем ее назначения [17].

Уровень СРБ коррелирует с тяжестью ВП и эффективностью АБТ [5, 11, 15, 16, 18]. Пороговая концентрация СРБ, определяющая потребность в госпитализации, с точки зрения U. Hohenthal и соавт., составляет 100–110 мг/л. Значение СРБ >150 мг/л можно считать неблагоприятным лабораторным признаком тяжелого течения ВП и дополнительным показанием к наращиванию АБТ. Это свойство СРБ позволяет не только выявлять пациентов, требующих более интенсивного лечения, но и оценивать его эффективность. Сохранение концентрации СРБ >100 мг/л на 4-е сутки терапии достоверно свидетельствовало о неэффективной терапии и развитии осложнений [19]. В проспективном исследовании тяжелой ВП замедление нормализации уровня СРБ отражало неэффективность АБТ [20], а A. Ruiz-González и соавт. разработан алгоритм выделения пациентов с истинной неэффективностью лечения, основанный на динамических показателях СРБ [21]. На наш взгляд, введение уровня СРБ в ряд инструментов прогноза при ВП позволит повысить их практическую значимость [22]. Как видно, потребность в четких критериях достаточности АБТ столь велика, что исследователи берутся за эту тему вновь и вновь, все больше сужая диапазон показателей.

Определение СРБ при ВП оказалось полезным при прогнозировании неблагоприятного исхода заболевания. В исследовании R. Ménendez и соавт. наиболее ценным для прогнозирования 30-дневной летальности оказалось сочетание уровня СРБ и двух шкал (PSI и CURB-65/CRB-65) [23]. У J. Chalmers и соавт. уровни СРБ обладали высокой отрицательной предсказательной ценностью для исключения 30-дневной летальности (<10 мг/л – 100%; <50 мг/л – 99,1%; <100 мг/л – 98,9%; <200 мг/л – 94,9%). Пороговый уровень плазменного СРБ <100 мг/л при поступлении достоверно ассоциирован с меньшим риском 30-дневной летальности, потребности в респираторной и/или инотропной поддержке и риском развития осложнений пневмонии. Снижение уровня СРБ на 4-е сутки менее 50% от исходного, напротив, повышало риск 30-дневной летальности, потребности в респираторной и/или инотропной поддержке и возникновения осложнений пневмонии [24]. У пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжелой ВП снижение уровня СРБ в течение 2 сут ассоциировалось с летальностью 15,4%, тогда как сохранение высоких концентраций СРБ увеличивало летальность до 60,9% [25]. При ежедневном динамическом контроле СРБ при тяжелой ВП уровень СРБ на 3-и сутки госпитализации выше 50% от исходного также оказался маркером плохого прогноза (чувствительность 91%, специфичность 59%) [26].

В последние годы благодаря перечисленным исследованиям произошел прорыв, определяющий роль СРБ и в международных, и в национальных документах по ведению больных с ИНДП. Так, Британское торакальное общество рекомендует динамическое измерение концентрации СРБ плазмы в начале и после нескольких дней терапии у взрослых

больных, госпитализированных в стационар по поводу ВП. Пороговые значения СРБ > 100 мг/л положены в основу диагностического алгоритма при ВП, созданного европейскими экспертами. При 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 (тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, обострение хронического бронхита и пр.) [27].

В национальных клинических рекомендациях Российского респираторного общества (РРО) по ведению пациентов с ВП (2019 г.) утверждается, что наиболее ценным с практической точки зрения является исследование уровня СРБ у пациентов с неопределенным диагнозом ВП (отсутствие воспалительной инфильтрации у пациентов с характерным анамнезом, жалобами и локальными симптомами, свидетельствующими в пользу легочной консолидации). При концентрации более 100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при концентрации менее 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным. Кроме того, у всех пациентов через 48–72 ч после начала лечения необходимо оценить эффективность и безопасность стартового режима АБТ. При ведении стационарных пациентов полезным является определение СРБ на 3–4 й день от начала терапии. Повышение концентрации СРБ или снижение менее чем на 50% через 72–96 ч свидетельствует о неэффективности терапии и плохом прогнозе [4].

Бактериальная инфекция является наиболее частой причиной обострений хронического бронхита/ХОБЛ. Вопрос о том, могут ли плазменные воспалительные маркеры дифференцировать бактериальную и вирусную инфекции у пациентов с обострением ХОБЛ для определения потребности в АБТ, остается спорным. В исследовании С.Н. Chang и соавт., включавшем 72 госпитализированных пациента с ХОБЛ, для уровней как СРБ, так и ПКТ различия между вирусно-позитивными и вирусно-негативными пациентами, равно как и в бактериально-позитивных и бактериально-негативных группах не были статистически значимыми. Таким образом, оба этих биомаркера не помогли принять решение о начале АБТ [28]. В то же время при сравнении СРБ и ПКТ как маркеров клинического исхода при обострениях ХОБЛ СРБ показал преимущество перед ПКТ как биомаркер бактериальной инфекции [29]. Авторы еще одного исследования оценили СРБ ≥ 50 мг/л как полезный и недорогой по стоимости биомаркер для принятия решения о начале АБТ у госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ без дополнительного риска неблагоприятного эффекта или неудачи лечения [30].

При обострении ХОБЛ, которое необходимо дифференцировать от ВП, знание порогового уровня СРБ представлялось бы весьма ценным. Значения СРБ, различавшие ВП и обострение ХОБЛ в ранее проведенных исследованиях, составляли от 33 мг/л [11] до 51,5 мг/л [31]. Работы в этом направлении продолжились и во второй половине текущей декады. Так, исследование А. Çolak и соавт., включавшее 166 пациентов, продемонстрировало достоверно значимые различия уровней СРБ при обострении ХОБЛ и ВП (44 мг/л vs 132 мг/л) и ПКТ (0,07 нг/мл vs 0,14 нг/мл). При этом СРБ был более ценным показателем для верификации ВП (AUC=0,788 для СРБ и 0,699 для ПКТ) [32].

С учетом распространенности туберкулеза, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, важным и востребованным в клинической практике фактом является, как правило, низкий уровень СРБ при специфическом легочном процессе. Исследование Young Ae Kang и соавт. показало достоверное различие в уровнях СРБ (88,8 мг/л vs 52,7 мг/л) при ВП и туберкулезе легких. Таким образом, уровень СРБ может служить дополнительным параметром в дифференциальной диагностике этих двух заболеваний [33].

Прокальцитонин

ПКТ – прогормон, предшественник кальцитонина, состоящий из 116 аминокислот, описан еще в 1984 г. [34]. У здоровых и доноров ПКТ определяется на уровне 0,01 нг/мл [35]. Интерпретация результатов измерения концентрации ПКТ представлена в таблице.

Ранее ПКТ рассматривался как маркер неопластического процесса [36], однако с того момента, как он привлек внимание в качестве биомаркера повреждения и воспаления [37], исследование его роли велось в основном в области неотложной медицины. При тяжелой инфекции повышение уровня ПКТ происходит достаточно быстро и сохраняется длительно, что делает его специфическим маркером сепсиса. Время полувыведения ПКТ равно 36–48 ч, что дает ему диагностическое преимущество перед СРБ (19 ч) и цитокинами (около 24 ч) [38].

В то время как в работах, посвященных ведению тяжелых пневмоний, практическая ценность ПКТ подтверждена многократно, выводы работ о целесообразности определения ПКТ при нетяжелой ВП противоречивы. Ряд авторов отмечают диагностическое и прогностическое преимущества ПКТ над такими привычными плазменными и клеточными маркерами воспаления, как СРБ, а также скорость оседания эритроцитов и уровень лейкоцитов крови [37–41].

Этиологическая направленность лечения увеличивает шансы на эффективность стартовой АБТ, чем и обусловлен интерес к ПКТ как к критерию этиологической диагностики ВП. В исследовании Р. Esrafa и соавт. пороговое значение ПКТ для различения бактериальной и атипичной/вирусной этиологии ВП составило 0,1 нг/мл. Для пневмококковой этиологии ВП пороговое значение ПКТ было выше 0,15 нг/мл [16]. В исследованиях М. Norie и соавт. и М. Tamura и соавт., каждое из которых включало более 100 пациентов, подтверждена значимая ассоциация уровня ПКТ с пневмококковой этиологией ВП [42, 43], достоверно усиливаемая сочетанием со шкалами прогноза ВП – PSI и CURB-65 [44].

Уровень ПКТ в плазме 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. В этом исследовании уровень ПКТ > 0,15 нг/мл был лучшим показателем необходимости госпитализации [16]. М. Tamura и соавт. показали, что уровень ПКТ достоверно коррелировал с тяжестью ВП, определенной по шкалам PSI и A-DROP [43]. Столь же высокая корреляция уровня ПКТ с балльной оценкой тяжести ВП по шкалам PSI и CURB-65 выявлена в работе J. Kim и соавт. [45], а уровень ПКТ 10 нг/мл при ВП достоверно коррелировал с необходимостью лечения в ОРИТ, указывая на развитие тяжелого сепсиса [46]. Не меньшую значимость демонстрирует ПКТ как предиктор неблагоприятных исходов ВП, к которым относят неэффективность стартовой терапии, развитие осложнений и летальность. В упоминаемых работах [43, 45] повышение ПКТ на 3- и сутки госпитализации достоверно увеличивало 30-дневную летальность и неэффективность стартовой АБТ. Особый интерес представляет перспектива использования ПКТ для оптимизации назначения АБТ. В ряде исследований показано, что начало АБТ при ИНДП 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% [47]. W. Long и соавт. доказали, что использование ПКТ-контролируемой терапии достоверно сокращало частоту назначения и длительность АБТ [48]. Крупное исследование ProHOSP [49], посвященное ведению пациентов с ИНДП, показало отсутствие различий в частоте неблагоприятных исходов в группах ПКТ-контролируемой (15,8%) и стандартной терапии (18,3%) и сокращение сроков АБТ в группе ПКТ как у всех пациентов, так

Интерпретация результатов измерения концентрации прокальцитонина	
Уровень прокальцитонина, нг/мл	Возможная причина
Менее 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
Более 10	Тяжелый сепсис, септический шок

и в подгруппах ВП, обострения ХОБЛ и острого бронхита. По результатам многоцентрового европейского исследования ProREAL [50], а также в обзоре P. Schuetz и соавт., включившем 14 исследований и 4221 пациента [51], использование ПКТ при лечении ИНДП эффективно уменьшало использование антибиотиков без увеличения риска развития осложнений. Как в метаанализе исследований ПКТ с 1996 по 2010 г. [52], так и в работе R. Sager и соавт. [53], проанализировавших исследовательские данные, полученные с 2013 по 2017 г., показано, что для тяжелых инфекций (пневмонии, сепсиса) применение АБТ на основании динамического мониторинга концентраций ПКТ в плазме приводило к сокращению сроков лечения антибиотиками по сравнению со стандартной терапией. Кроме того, не отмечено отрицательного влияния ПКТ-контролируемой АБТ на летальность, госпитализацию в ОРИТ и длительность госпитализации. Важно отметить, что эта стратегия не увеличивала риск смертности, повторных инфекций или неудач лечения. Динамическое изменение ПКТ также оказалось прогностически значимым, коррелируя с тяжестью заболевания и сроками его разрешения.

В собственном исследовании продемонстрированы преимущества биомаркер-контролируемой (ПКТ/СРБ) терапии ВП в виде сокращения сроков АБТ и частоты нежелательных явлений. Кроме того, достоверное снижение уровней обоих плазменных биомаркеров более 70% на 4-е сутки АБТ предложено рассматривать как дополнительный критерий достаточности АБТ [5].

В обновленном клиническом руководстве ATS/IDSA по лечению пневмонии, опубликованном в октябре 2019 г., обсужден вопрос о целесообразности использования уровня ПКТ в плазме для дифференциального диагноза бактериальной и вирусной инфекции и определения потребности в АБТ. По данным некоторых исследователей, уровень ПКТ $\leq 0,1$ нг/мл указывает на высокую вероятность вирусной инфекции, тогда как уровни $\geq 0,25$ нг/мл указывают на высокую вероятность бактериальной пневмонии [47, 51, 54]. Однако в исследовании 2017 г. W. Self и соавт. не удалось выявить порог ПКТ, различающий вирусные и бактериальные патогены, хотя более высокий ПКТ сильно коррелировал с повышенной вероятностью бактериальной инфекции [55]. Чувствительность метода к выявлению бактериальной инфекции колеблется от 38 до 91%, подчеркивая, что этот тест сам по себе не может быть использован для обоснования отказа от АБТ у пациентов с ВП [56]. «Несмотря на то, что низкие уровни ПКТ снижают вероятность бактериальных инфекций у пациентов, это не позволяет полностью исключить бактериальную пневмонию у отдельного пациента с точностью, достаточной, чтобы оправдать первоначальный отказ от АБТ, особенно у пациентов с тяжелой ВП» – так говорится в руководстве [57].

Коллектив авторов новых национальных рекомендаций РРО 2019 г. по лечению ВП солидарен с зарубежными коллегами. Количественное исследование воспалительного биомаркера – ПКТ не продемонстрировало значимых преимуществ при ВП по сравнению с СРБ; учитывая высокую стоимость и ограниченную доступность теста в Российской Федерации, его рутинное использование не рекомендуется [4].

Возможность применения ПКТ для дифференциальной диагностики ВП и туберкулеза легких показана в исследова-

нии W. Niu и соавт. [58]. Сходные результаты демонстрируют Young Ae Kang и соавт. – уровни ПКТ достоверно различались при ВП и туберкулезе (0,514 нг/мл vs 0,029 нг/мл) [33].

ПКТ также позволял дифференцировать ВП 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 [59].

Обострения ХОБЛ наблюдаются примерно у 20% больных и определяют заболеваемость, смертность, обращение за медицинской помощью и связанные с этим затраты. В отношении ценности ПКТ для диагностики обострения ХОБЛ единого мнения до сих пор нет. В актуальном иранском исследовании 2019 г. H. Vorsi и соавт. достоверным пороговым значением ПКТ для верификации обострения ХОБЛ без уточнения этиологии было 0,085 нг/мл (чувствительность 68%, специфичность 80%) [60], а в северо-индийской популяции уровень ПКТ в группе обострения ХОБЛ составлял $1,3 \pm 0,77$ нг/мл [61]. D. Gao и соавт. оценили сравнительную ценность ПКТ, СРБ и уровня лейкоцитов для ранней диагностики обострения ХОБЛ. Концентрация ПКТ составила $2,07 \pm 5,57$ нг/мл, высокочувствительного СРБ – $3,66 \pm 3,95$ мг/л, причем разница с группой контроля была достоверной. ПКТ имел более высокую чувствительность, чем высокочувствительный СРБ и уровень лейкоцитов [62]. Значительный диапазон полученных результатов может быть обусловлен хронически текущим воспалением и постоянной колонизацией дыхательных путей у этих пациентов, а также популяционной гетерогенностью пациентов, их коморбидностью, что создает ограничения в интерпретации уровней ПКТ во время обострения ХОБЛ.

В отношении *этиологии обострений* упоминаемые ранее J. Daniels и соавт. показали, что ПКТ не являлся достаточно точным маркером бактериальной инфекции при обострениях ХОБЛ, поскольку пациенты с низкими значениями ПКТ в результате имели лучшие исходы при назначении антибиотиков [29]. Более того, раннее назначение антибиотиков ассоциировалось с улучшением исходов у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, независимо от риска неудачи лечения [63]. Вероятно, тяжесть бактериальных инфекций дыхательных путей у некоторых пациентов с обострениями ХОБЛ недостаточна для того, чтобы индуцировать значительную продукцию ПКТ. В то же время в проспективном исследовании J.X. Wang и соавт. АБТ не имела преимуществ перед плацебо при обострении ХОБЛ с уровнем ПКТ $< 0,1$ нг/мл [64]. Однако метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований с включением 1376 пациентов с обострениями ХОБЛ показал, что ПКТ-контролируемая стратегия АБТ, как и при ВП, связана с меньшим количеством назначений антибиотиков и имела сходные эффективность и безопасность по сравнению со стандартной АБТ [65]. Кроме того, такая стратегия безопасно уменьшала чрезмерное применение антибиотиков, сокращала сроки госпитализации и общие затраты на одного пациента [66–68]. В другом метаанализе мы также найдем подтверждение влияния ПКТ-контролируемой терапии на первичные исходы (частоту назначения антибиотиков, смертность и клинический успех) [69].

Прогностическая ценность ПКТ при обострении ХОБЛ показана Y. Flattet и соавт., высокий уровень ПКТ в сочетании с возрастом и раком при госпитализации достоверно

ассоциировался с худшим прогнозом (отношение шансов 1,009) в отношении вторичного исхода – смерти [70]. А. Pazarli и соавт. оценили прогностическую ценность ПКТ в отношении потребности в неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) при тяжелых обострениях ХОБЛ. Средний уровень ПКТ у госпитализированных пациентов, получавших НВЛ, составил 0,36 нг/мл, в то время как у лиц, получавших лечение без НВЛ, – 0,15 нг/мл. Пороговое значение ПКТ для индикации потребности в НВЛ составило 0,10 нг/мл [71]. Прогноз неудачи НВЛ при тяжелых обострениях ХОБЛ оценивался J. Wang и соавт. Прогностический пороговый уровень ПКТ составил 0,31 нг/мл (чувствительность 83,3%, специфичность 83,7%). В сочетании с высокими уровнями СРБ и РаСО₂ получен комбинированный фактор (AUC 0,978), увеличивающий точность прогноза неэффективности НВЛ [72].

Заключение

Неоднозначность полученных исследователями данных не позволяет пока достоверно судить о целесообразности рутинного применения ПКТ при обострениях ХОБЛ. Необходимо дальнейшее уточнение пороговых значений ПКТ, дифференцирующих бактериальные и другие причины обострений, полезности ПКТ для оптимизации АБТ и прогноза в ведении этих пациентов.

В заключение важно отметить, что основной рекомендацией отечественных и зарубежных экспертов является превалирование оценки клинического статуса над лабораторными показателями для определения тактики ведения пациентов с воспалительными заболеваниями органов дыхания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459–544.
- World Health Report 2016. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2016 World Health Organization. Geneva, Switzerland. https://www.who.int/images/default-source/infographics/10-causes-2016-ru.png?sfvrsn=56e8d56c_2
- Chuchalin A., Khaltaev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 9: 963–74.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации РРО и МАКМАХ, 2018. www.antibiotic.ru [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Vnebol'nichnaia pnevmonia. Klinicheskie rekomendatsii RRO i MAKMAKh, 2018. www.antibiotic.ru (in Russian).]
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (11): 36–41. [Zaytsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondrateva T.V. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (11): 36–41 (in Russian).]
- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735–46.
- Young B, 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.
- Van der Meer V, Neven A et al. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331 (7507): 26.
- 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.
- Macfarlane J, Holmes W et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56: 109–14.
- Almirall J, Bolibar I et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335–42.
- Castro-Guardiola A, Armengou-Arxé 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.
- García Vazquez E, Martínez J et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 702–5.
- Lehtomaki K. Clinical diagnosis of pneumococcal, adenoviral, mycoplasmal and mixed pneumonias in young men. *Eur Respir J* 1988; 1: 324–9.
- Krüger S, Ewig S, Papassotiropoulos 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.
- España P, Capelastegui 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.
- Brink AJ, Van Wyk J et al. The role of appropriate diagnostic testing in acute respiratory tract infections: An antibiotic stewardship strategy to minimise diagnostic uncertainty in primary care. *S Afr Med J* 2016; 106 (6): 30–7.
- Agapakis D, Tsantilas D et al. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2010; 15 (5): 796–803.
- Hohenenthal 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.
- Bruns A, Oosterheert J et al. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 726–32.
- Ruiz-González A, Falguera M et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *Eur J Int Med* 2010; 21: 548–52.
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Чернов С.А., Кондратьева Т.В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста. *Военно-медицинский журн.* 2014; 335 (3): 31–8. [Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Chernov S.A., Kondrateva T.V. Vnenenie shkal otsenki tyazhesti sostoiania bol'nykh vnebol'nichnoi pnevmoniei u patsientov mladogo vozrasta. *Voenna-meditsinskii zhurn.* 2014; 335 (3): 31–8 (in Russian).]
- Méndez R, Martínez R et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64 (7): 587–91.
- Chalmers J, Singanayagam A. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219–25.
- 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.
- Coelho L, Póvoa P et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11 (4): 92.
- Woodhead M, Blasi F et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (6): 1–59.
- Chang C-H, Tsao K-C et al. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 767–74.
- Daniels JM, Schoorl M et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010; 138 (5): 1108–15.
- Adepoju VA. Can we use a biomarker to guide antibiotic treatment in severe COPD exacerbations? *Breathe (Sheff)* 2019; 15 (4): 353–5.
- Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский мед. журн.* 2008; 13: 19–24. [Avdeev S.N., Baimakanova G.E., Zubairova P.A. Vozmozhnosti S-reaktivnogo belka v diagnostike bakterial'noi infektsii i pnevmonii u bol'nykh s obostreniem khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Ural'skii med. zhurn.* 2008; 13: 19–24 (in Russian).]
- Çolak A, Yılmaz C et al. Procalcitonin and CRP as Biomarkers in Discrimination of Community-acquired Pneumonia and Exacerbation of COPD. *J Med Biochem* 2017; 36 (2): 122–6.
- Young Ae Kang, Sung-Youn Kwon 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.
- Le Moulec J, Julienne A et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS* 1984; 167: 93–7.
- Becker K, Müller B et al. Calcitonin gene family of peptides. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: J.B Lippincott, 2001; p. 520–34.
- Bohoun C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26 (S2): 146–7.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341 (8844): 515–8.
- Моррисон В.В., Божедомов А.Ю. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2010; 6 (2): 261–7. [Morrison V.V., Bozhedomov A.Yu. Znachenie opredeleniia kontsentratsii prokal'tsitonina plazmy krovi v diagnostike septicheskikh sostoianii. *Saratovskii nauch.-med. zhurn.* 2010; 6 (2): 261–7 (in Russian).]
- 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.
- 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. Horie M, Ugajin M et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 2012; 343 (1): 30–5.
43. Tamura M, Watanabe M 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.
44. 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; 32 (4): 225–35.
45. 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.
46. 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.
47. Christ-Crain M, Stolz D et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84–93.
48. 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.
49. Schuetz P, Suter-Widmer I 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.
50. Albrich W, Dusemund F 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.
51. Schuetz P, Müller B et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health* 2013; 8 (4): 1297–371.
52. Hui Li, Yi-Feng Luo et al. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (12): 5900–6.
53. Sager R, Kutz A et al. Procalcitonin-guided Diagnosis and Antibiotic Stewardship Revisited. *BMC Med* 2017, 15 (1): 15.
54. Musher DM, Thorne AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1619–28.
55. Self WH, Balk RA et al. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2017; 65 (2): 183–90.
56. Kamat IS, Ramachandran V et al. Low procalcitonin, community acquired pneumonia, and antibiotic therapy. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 496–7.
57. Metlay JP, Waterer GW et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200 (7): e45–e67.
58. 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.
59. Bafadhel M, Clark T 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.
60. Borsi H, Nia EP et al. Relationship between serum procalcitonin level and chronic obstructive pulmonary disease. *J Family Med Prim Care* 2019; 8 (2): 738–40.
61. Pandey S, Garg R et al. Serum Procalcitonin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients in North Indian Population. *Ann Afr Med* 2019; 18 (2): 103–7.
62. Gao D, Chen X et al. The levels serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein in the early diagnosis chronic pulmonary disease during acute exacerbation. *Exp Ther Med* 2017; 14 (1): 193–8.
63. Rothberg MB, Pekow PS et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; 303 (20): 2035–42.
64. Wang JX, Zhang SM et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016; 48: 40–5.
65. Li Z, Yuan X et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (32): e16775.
66. Van der Maas ME et al. Procalcitonin biomarker algorithm reduces antibiotic prescriptions, duration of therapy, and costs in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison in the Netherlands, Germany, and the United Kingdom. *OMICS* 2017; 21 (4): 232–43.
67. Bremner DN, DiSilvio BE et al. Impact of procalcitonin guidance on management of adults hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med* 2018; 33 (5): 692–7.
68. Pantzaris ND, Spilioti DX et al. The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update. *J Clin Med Res* 2018; 10 (7): 545–51.
69. Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J* 2018; 12 (1): 10–5.
70. Flattet Y, Garin N et al. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 467–75.
71. Pazarli AC, Koseoglu H et al. Procalcitonin: Is it a predictor noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease? *J Res Med Sci* 201; 17 (11): 1047–51.
72. Wang J, Shang H et al. Procalcitonin, C-reactive protein, PaCO₂, and noninvasive mechanical ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (17): e15171.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кондратьева Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим кабинетом ФГКУ «1586 ВКГ». E-mail: tanyakondratieva@mail.ru

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог Минобороны России, гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», заслуженный врач РФ. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Tatiana V. Kondrateva – Cand. Sci. (Med.), 1586 Military Clinical Hospital. E-mail: tanyakondratieva@mail.ru

Andrei A. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2020