



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- Колбин А.С.
164 Лечение COVID-19 антималярийными средствами с клинико-фармакологических позиций
Кулабухов В.В., Шабанов А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А.
175 Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания
Попов Д.А.
189 Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
197 Современное место эхинокандинов в терапии и профилактике инвазивных микозов: краткий обзор
Бонцевич Р.А., Адонина А.В., Гаврилова А.А., Батищева Г.А., Черенкова О.В., Гончарова Н.Ю., Биккинина Г.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г., Бочанова Е.Н., Даулетбеков Н.Д., Тилекеева У.М.
212 Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «KANT»

Опыт работы

- Гордеева С.А., Золотарёв А.Ю., Мовсисян М.Г., Розинко А.В.
221 Опыт практического применения микробиологического анализатора BactoSCREEN в работе лаборатории клинической микробиологии
Самойлова А.А., Краева Л.А., Лихачев И.В., Рогачева Е.В., Вербов В.Н., Михайлов Н.В., Зуева Е.В.
231 Апробация отечественного набора «МПК-МИКРО», предназначенного для определения антибиотикоустойчивости микроорганизмов методом серийных микроразведений
Иванцов В.А., Богданович И.П., Лашковский В.В., Аносов В.С.
237 Клинические и микробиологические характеристики перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов
Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Ивжиц М.А., Батечко Ю.А., Иванова Е.Б., Якунина М.А.
242 Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста

Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания

Кулабухов В.В.¹, Шабанов А.К.¹, Андреева И.В.², Стецюк О.У.², Андреев В.А.³

¹ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева
Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Ключевые слова: биомаркеры, маркеры воспаления, С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, проадренomedуллин, бактериальные инфекции, сепсис, антибактериальная терапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Несмотря на постоянное совершенствование подходов к антибактериальной терапии и появление новых высокоэффективных препаратов, тяжелые бактериальные инфекции по-прежнему остаются серьезной проблемой для клиницистов. Своевременно назначенная эффективная антибактериальная терапия является важнейшей составляющей успешного лечения пациентов с серьезными бактериальными инфекциями, поэтому особое внимание должно уделяться правильной постановке диагноза. На этапе диагностики инфекции важным аспектом выступает определение биомаркеров воспаления (С-реактивного белка, прокальцитонина, пресепсина, проадренomedулина) в сочетании с клинической оценкой состояния больного; в дальнейшем, на этапе лечения, это может играть дополнительную роль для оценки клинического ответа на терапию и определения момента, когда антибиотики целесообразно отменить. В этом обзоре представлены характеристики основных маркеров воспаления, рассмотрены бактериальные инфекции, при которых их определение целесообразно и информативно, а также приведены современные клинические рекомендации и алгоритмы использования данных диагностических маркеров в тактике ведения пациентов с бактериальными инфекциями.

Review

Biomarkers of infection in the optimization of antibacterial therapy: justified expectations

Kulabukhov V.V.¹, Shabanov A.K.¹, Andreeva I.V.², Stetsiouk O.U.², Andreev V.A.³

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

³ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Irina V. Andreeva
E-mail: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Key words: biomarkers, markers of inflammation, C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, proadrenomedullin, bacterial infections, sepsis, antibacterial therapy.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Despite the continuous improvement of approaches to antimicrobial therapy and the emergence of new highly effective antibiotics, severe bacterial infections being a significant cause of morbidity and mortality remain a top of mind issue for clinicians. Immediate initiation of the effective antibiotic therapy is an essential component of the successful treatment of serious bacterial infections, and therefore, special attention should be paid to the timely diagnosis. Measurements of biomarkers of inflammation (C-reactive protein, procalcitonin, presepsin, proadrenomedullin) in combination with clinical evaluation are important at first for the diagnosis of bacterial infection, and after that these can help to assess the clinical response to therapy and determine the time-point of antibiotics withdrawal. This review presents the characteristics of the main markers of inflammation, discusses the situations when determination of biomarkers is appropriate, and also provides modern clinical recommendations and algorithms regarding the use of these diagnostic markers in the management of patients with bacterial infections.

Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) называет возникновение и распространение антибиотикорезистентности одной из наиболее важных проблем для здоровья человека, оказывающей значительное влияние как на результаты лечения, так и расходы на здравоохранение [1]. Чрезмерное и нередко нерациональное

использование антибактериальных препаратов (АБП) в течение последних десятилетий привело к распространению и выраженному избирательному воздействию на микробиоту, что послужило одной из основных причин столь широкого распространения антибиотикорезистентности [2, 3]. Стратегия рационального применения

антибиотиков должна быть частью интегративного процесса оказания медицинской помощи, который обеспечивает быструю диагностику инфекции, своевременное начало и необходимую продолжительность адекватной антибактериальной терапии (АБТ) [4, 5]. Такая стратегия должна основываться на надежных и объективных данных. К сожалению, на сегодняшний день не существует диагностического теста, который можно было бы рассматривать в качестве «золотого стандарта» для диагностики любого типа бактериальной инфекции [6, 7]. Основами диагностики бактериальной инфекции выступают клиническая картина, обязательный клинический минимум лабораторных исследований (в первую очередь общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы) и бактериологическое исследование. Однако стоит отметить, что клиническая картина не всегда отличается точностью и специфичностью; чувствительность общего анализа крови (при достаточно высокой специфичности определения количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы – $\geq 90\%$) составляет всего 15–50%, что в реальных клинических ситуациях может приводить к гиподиагностике бактериальных инфекций; результаты же классического микробиологического исследования (если речь идет не об экспресс-тестах) запаздывают, и АБТ практически в 100% случаев назначается эмпирически, поскольку задержка в лечении связана с ухудшением исхода заболевания [6, 7].

В последние два десятилетия всё чаще используется понятие «биомаркер». Биомаркер – это биологическая характеристика, которую можно объективно измерить и которая может служить индикатором физиологических и патологических биологических процессов или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство [8]. Применительно к диагностике бактериальной инфекции и АБТ биомаркер следует рассматривать как (1) индикатор наличия или отсутствия инфекционного заболевания, а также маркер в дифференциальной диагностике между бактериальной, вирусной и грибковой инфекцией; (2) помощник в ранней стратификации риска и обеспечения прогностической информации относи-

тельно вероятности летального исхода и других неблагоприятных исходов; (3) средство оптимизации назначения АБТ в соответствии с индивидуальными потребностями пациента; (4) индикатор ответа на АБТ [6, 9, 10].

Более ста параметров изучались в качестве биомаркеров инфекционного процесса, однако в клинической практике стало доступно очень ограниченное их количество. Требования, предъявляемые к «идеальному» биомаркеру инфекции, представлены в Таблице 1.

Наиболее изученными и используемыми биомаркерами в диагностике бактериального инфекционного процесса являются С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), пресепсин и проадренomedуллин (ПАМ) [12–14].

С-реактивный белок

СРБ – хорошо известный маркер воспаления. Впервые СРБ был обнаружен в 1930 г. Tillet и Francis в сыворотке крови пациентов с пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, и получил название «фракция С» («fraction C») из-за реакции с капсульным полисахаридом пневмококка [15]. В то время СРБ рассматривался как маркер инфекции, так как начало реакции преципитации, наблюдавшейся с сыворотками этих пациентов, было наибольшим, когда они находились в критическом состоянии.

СРБ – это белок острой фазы воспаления, синтезируемый исключительно в печени. Его секреция запускается через 4–6 ч. после начала воспалительного повреждения, данный эффект опосредуется цитокинами, а именно интерлейкином-6 (ИЛ-6), и концентрация удваивается каждые 8 ч. с пиком через 36–50 ч. [7]. Единственным определяющим фактором сывороточного уровня СРБ является скорость его синтеза, которая пропорциональна интенсивности воспалительного повреждения ткани [16]. При некоторых бактериальных инфекциях отмечается 1000-кратное повышение уровня СРБ в сыворотке. Уровень СРБ начинает уменьшаться после удаления первичного воспалительного фактора,

Таблица 1. Характеристики «идеального» биомаркера инфекции [8, 11, 12]

Критерий	Характеристика
Требования к тесту	Объективная измеримость Повседневная доступность Наличие референтного стандарта Быстрое получение результата теста Воспроизводимость Точность Рентабельность (оптимальное соотношение стоимость/эффективность)
Характеристики теста	Высокая чувствительность и специфичность Высокое прогностическое значение Адекватная корреляция с тяжестью состояния и/или нарушением функции органов и систем и/или АБТ Ранняя диагностика, обосновывающая назначение АБТ Стратификация по группам риска для выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом Предиктор исхода заболевания Мониторинг ответа на лечение
Особенности использования	Легкость в интерпретации результата Объективность Известная кинетика, независимая от нарушений функции органов или сопутствующей терапии Неинвазивный или минимально инвазивный тест

и его период полувыведения составляет около 18–20 ч. [11, 17]. На его синтез и элиминацию не влияет заместительная почечная терапия или иммуносупрессия (как при применении системных глюкокортикоидов, так и при нейтропении). Чувствительность определения СРБ как маркера бактериальной инфекции составляет 68–92%, специфичность значительно ниже – 40–67% [12]. Доступные методы определения СРБ являются надежными, стабильными, воспроизводимыми, быстрыми, недорогими и имеют приемлемый предел детектирования (0,3–5 мг/л) [11]. Средний уровень СРБ в сыворотке крови у здорового европейца составляет около 0,8 мг/л, но этот исходный уровень может сильно варьировать у отдельных лиц из-за различных факторов, включая полиморфизм гена *CRP* [18].

Хотя определение данного показателя широко распространено в большинстве стационаров и легко выполнимо, СРБ имеет ограничения в качестве диагностического маркера в связи отсутствием специфичности для инфекционного процесса, поскольку СРБ также повышается при состояниях, сопровождающихся воспалительной реакцией (например, ревматоидном артрите, некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях), и характеризуется относительно медленным повышением и продолжительным временем достижения пиковой концентрации (в среднем 1,5–2 суток) [18]. Также на уровень СРБ может влиять целый ряд факторов, например, возраст, пол, курение, масса тела, уровень липидов сыворотки и даже уровень артериального давления [19].

Прокальцитонин

ПКТ – наиболее изученный к настоящему времени биомаркер. ПКТ является белком-предшественником кальцитонина и в норме продуцируется С-клетками щитовидной железы для запуска внутриклеточной продукции и секреции кальцитонина [20]. При бактериальной инфекции и развитии системного воспаления в синтез и секрецию ПКТ помимо С-клеток щитовидной железы включаются многие органы и ткани организма (надпочечники, ЖКТ, селезенка, головной и спинной мозг), в связи с чем исходная сывороточная концентрация ПКТ (обычно < 0,1 нг/мл) быстро возрастает, и этот ответ является уникальным для бактериальных инфекций [21]. Повышенный уровень ПКТ (от 1–2 нг/мл до 1000 нг/мл и выше) – признак бактериальной инфекции, сопровождающейся системной воспалительной реакцией [21]. Несмотря на то что вирусные инфекции могут вызывать незначительное повышение концентрации ПКТ, сывороточный уровень обычно остается ниже 0,25–0,5 нг/мл, что делает данный маркер потенциально пригодным для дифференциальной диагностики между бактериальными и вирусными инфекциями [11]. Также уровень ПКТ < 0,5 нг/мл может быть признаком локальной бактериальной инфекции, которая не сопровождается системной воспалительной реакцией [22]. Уровень ПКТ в сыворотке увеличивается через 3–4 ч. после начала бактериальной инфекции и достигает максимума через 6–12 ч. (иногда до 24 ч.) [16]. Период полувыведения ПКТ составляет от 22 до 35 ч. [11]. Уровень ПКТ зависит от функции почек, различных методов замести-

тельной почечной терапии и нейтропении [11]. Следует отметить особые требования к лабораторному методу, используемому для определения ПКТ: он должен обеспечивать высокую чувствительность для подтверждения результатов исследования.

Важно подчеркнуть, что определение уровня ПКТ эффективно используется не только для диагностики бактериальной инфекции, но и для наблюдения за течением и прогнозом клинически выраженных бактериальных инфекций и сепсиса, а также для контроля эффективности назначенных терапевтических вмешательств [23]. Так, в 2017 г. был опубликован метаанализ индивидуальных данных 6708 пациентов, который продемонстрировал, что использование определения ПКТ для назначения и последующей отмены АБТ приводит к сокращению длительности применения антибиотиков на 2,4 дня (5,7 vs 8,1 дня), уменьшению частоты нежелательных лекарственных реакций на фоне АБТ (16,3% vs 22,1%) и снижению летальности (8,6% vs 10%) [24, 25].

При необходимости быстрого получения результата используется экспресс-тест (полуколичественный метод определения ПКТ или иммунохроматографический экспресс-тест, например, BRAHMS PCT-Q). Достоинствами экспресс-теста являются простота в использовании, отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании и расходных материалах. Длительность исследования около 30 мин. Недостатки – только 4 варианта ответа (< 0,5 нг/мл, 0,5–2 нг/мл, 2–10 нг/мл и > 10 нг/мл) и невозможность отслеживать динамику ПКТ.

Для точного определения сывороточного уровня ПКТ, оценки тяжести состояния, эффективности проводимой АБТ применяется иммунолюциметрический тест. Использование технологии TRACE гарантирует проведение сверхчувствительного анализа с порогом определения ПКТ 0,06 нг/мл и соответствующей оперативностью, что делает его максимально полезным для диагностики бактериальной инфекции, сопровождающейся системной воспалительной реакцией [7].

Следует отметить, что повышенный уровень ПКТ может быть не всегда связан с инфекцией. Описаны несколько ситуаций, когда повышенный уровень ПКТ (и, как следствие, получение ложноположительного результата) может быть вызван не инфекцией. В частности, такие результаты могут быть получены в следующих ситуациях [22, 26]:

- новорожденные < 48 ч. жизни (физиологическое повышение);
- первые дни после тяжелой травмы, серьезного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, лечения с применением препаратов, стимулирующих продукцию провоспалительных цитокинов;
- пациенты с инвазивными микозами, острыми приступами молниеносной трехдневной малярии;
- пациенты с длительным или тяжелым кардиогенным шоком, длительным и тяжелым нарушением кровотока в органах, тяжелым циррозом печени, нарушением функции почек, острым или хроническим вирусным гепатитом, мелкоклеточным раком легкого, медуллярным С-клеточным раком щитовидной железы.

Если определение ПКТ проведено слишком рано после начала бактериального процесса (обычно < 6 ч.), то значения могут оставаться низкими; в этом случае следует повторно измерить уровень ПКТ через 6–24 ч. [22].

Таким образом, на основании современных доказательных данных ПКТ рассматривается как эффективный диагностический маркер, предоставляющий информацию о вероятности бактериальной инфекции и нормализации состояния пациента, обладающий высоким потенциалом для улучшения клинической оценки пациентов, помощи врачам в принятии решений относительно назначения антибиотиков и улучшения результатов лечения [23].

В 2005 г. определение ПКТ для использования в диагностике сепсиса было одобрено Управлением США по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA). С тех пор спектр рекомендаций относительно возможности применения теста расширился. Согласно рекомендациям FDA (2016 г.), серийные измерения ПКТ подходят для оценки тяжести течения сепсиса и определения прогноза 28-дневной летальности. В 2017 г. FDA опубликовала пресс-релиз о расширении показаний для определения ПКТ в отношении необходимости назначения эмпирической АБТ у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) и для решения вопроса о прекращении АБТ у пациентов с сепсисом [25].

В 2018 г. ПКТ включен в разработанный ВОЗ Перечень основных диагностических тестов *in vitro* в качестве единственного диагностического маркера необходимости назначения или отмены АБТ при сепсисе и ИНДП [27].

Пресепсин

Пресепсин – это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, в основном при сепсисе и септическом шоке. Пресепсин был впервые описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, Япония [28], а с 2013 г. тест на определение пресепсина внедрен в Японии в рутинную клиническую практику. Значимую роль в образовании пресепсина играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14 [29]. В норме mCD14 экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и других зрелых миелоидных клеток, являясь рецептором, который реагирует на сигнал о наличии инфицирующих бактерий и включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс [30]. При связывании с бактериальным патогеном mCD14 высвобождается в кровотоке в виде растворимого CD14 (sCD14), который затем расщепляется до подтипа sCD14-ST, известного как пресепсин. Имеющиеся на сегодняшний день исследования акцентировали изучение пресепсина только как потенциального диагностического инструмента диагностики сепсиса или уточнения прогноза, но не в качестве маркера ответа на терапию или критерия для определения продолжительности АБТ [31].

Таблица 2. Кинетические параметры биомаркеров [9, 32–34]

	СРБ	ПКТ	Пресепсин
Время до начального появления в сыворотке крови, ч.	6–8	2–6	2
Время до пиковой концентрации в сыворотке крови, ч.	36–50	6–24	3
Период полувыведения, ч.	19	24	4–5
Чувствительность (сепсис), %	93	89	86
Специфичность (сепсис), %	86	94	78

Важно отметить, что механизм повышения пресепсина принципиально отличается от механизма повышения других провоспалительных маркеров (например, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ, СРБ), и при развитии системной воспалительной реакции увеличение уровня пресепсина происходит немного раньше, чем повышение уровня ПКТ и СРБ (Таблица 2).

Раньше всего при системных инфекциях повышается пресепсин (в среднем через 2 ч., максимальные уровни – через 3 ч.), а также такие провоспалительные цитокины, как ФНО- α , ИЛ-10 и ИЛ-6 (пик через 2–4 ч.), однако определение последних не распространено в клинической практике [30]. Затем начинает повышаться уровень ПКТ, который достигает максимума в первые 12–24 ч., после чего начинает повышаться маркер острой фазы воспаления – СРБ, с пиком на 2–3 сутки заболевания [35, 36].

В настоящее время диагностическая роль пресепсина в качестве маркера системной бактериальной инфекции ограничивается сепсисом, оценкой тяжести сепсиса и стратификации по группам риска критических пациентов с сепсисом [37–39]. Следует отметить, что пресепсин не должен рассматриваться как маркер бактериальной инфекции и не может применяться для терапевтического мониторинга назначенной АБТ, поскольку в настоящее время достоверные исследования и мета-анализы, посвященные данным аспектам применения пресепсина отсутствуют.

В Таблице 3 представлены сведения об интерпретации сывороточных уровней СРБ, ПКТ и пресепсина при диагностике бактериальной инфекции.

Проадреномедуллин

ПАМ – предшественник адреномедулина (медиатора клеточной пролиферации и гормональной регуляции) с повышенной секрецией при иммунном ответе на бактериальную и вирусную инфекции [12, 40]. Адреномедуллин, как и ПКТ, принадлежит к семейству кальцитониновых пептидов и имеет различные функции, включая вазодилатацию, противовоспалительный и антибактериальный эффекты [41]. Уровень адреномедулина значительно повышается при ИНДП и отражает степень риска, которому подвергается пациент [42]. В отличие от ПКТ повышение экспрессии адреномедулина происходит не только в результате бактериального стимула, поэтому прогностический потенциал адреномедулина не зависит от этиологии ИНДП [43, 44].

Таблица 3. Интерпретация сывороточных уровней биомаркеров при диагностике бактериальной инфекции

Пресепсин		ПКТ		СРБ	
Сывороточная концентрация, пг/мл	Интерпретация (наличие/отсутствие бактериальной инфекции)	Сывороточная концентрация, нг/мл	Интерпретация (наличие/отсутствие бактериальной инфекции)	Сывороточная концентрация, мг/л	Интерпретация (наличие/отсутствие бактериальной инфекции)
< 200	Исключена	< 0,1	Инфекция очень маловероятна	< 87	Нет инфекции
< 300	Маловероятна	< 0,5	Низкий риск прогрессирования до тяжелого сепсиса	≥ 87	Инфекция
< 500	Возможна	От 0,5 до < 2,0	Умеренный риск прогрессирования до тяжелого сепсиса		
< 1000	Умеренный риск	От 2,0 до < 10,0	Очень вероятен сепсис		
≥ 1000	Высокий риск системной инфекции	≥ 10	Тяжелый сепсис		

Следует отметить, что достоверно измерить уровень адреномедулина крайне сложно, поскольку он обладает коротким периодом полувыведения в циркулирующей крови (22 мин.), быстро разрушается протеазами и формирует комплексы с циркулирующим фактором комплемента Н [45]. В связи с этим более надежным методом оценки уровня адреномедулина является измерение стабильного суррогатного маркера среднерегионарного фрагмента ПАМ. ПАМ отщепляется от предшественника молекулы адреномедулина; соотношение ПАМ и зрелого адреномедулина составляет 1:1. В отличие от биологически активной молекулы адреномедулина, ПАМ не подвергается значительному разрушению протеазами и связыванию в тканях и циркулирующей крови, так как предположительно является нефункциональным побочным продуктом [46].

ПАМ является наиболее эффективным прогностическим маркером, отражающим тяжесть и прогноз заболевания, особенно когда он применяется в сочетании с клиническими показателями для оценки риска [44, 47, 48]. Наибольшее количество клинических исследований определения ПАМ выполнено у пациентов с ИНДП и тяжелой патологией легких [43, 44, 47]. По сравнению с другими биомаркерами ПАМ демонстрирует наибольшую эффективность в прогнозировании вероятности летального исхода в стационаре, а также других неблагоприятных исходов у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП), обострением хронической обструктивной болезни легких и другими видами ИНДП [42–44, 47, 48]. Высокий уровень ПАМ при госпитализации значительно более эффективно прогнозирует вероятность летального исхода у пациентов с ВП, чем повышение уровня СРБ, ПКТ и количества лейкоцитов [49, 50]. Важно отметить, что этиология ВП не оказывает влияния на прогностическую ценность определения ПАМ [42].

Внедрение ПАМ в медицинскую практику в качестве биомаркера ИНДП с целью прогнозирования риска неблагоприятного исхода может помочь оптимизировать процесс принятия решений у пациентов с ИНДП при их госпитализации в стационар [51]. Высокая информатив-

ность определения уровня ПАМ продемонстрирована при его комбинированном использовании со шкалой CURB-65, значения которой коррелируют прежде всего с тяжестью общего состояния, а также с органной дисфункцией [44, 47]. В настоящее время разработан алгоритм оценки риска на основе измерения уровня ПАМ, который оптимизирует процесс выбора наиболее подходящего способа оказания медицинской помощи пациентам с ИНДП (Таблица 4) [44, 47].

Текущие клинические рекомендации

Можно привести данные и процитировать результаты уже тысяч исследований, продемонстрировавших прогностическую значимость и эффективность использования биомаркеров для установления диагноза бактериальной инфекции, в качестве критериев назначения АБТ, их роли в уменьшении частоты нерационального применения антибиотиков, длительности АБТ на фоне мониторинга уровня биомаркеров (в частности, ПКТ), частоты нежелательных лекарственных реакций при назначении АБТ, снижении летальности. Но практических врачей в первую очередь интересуют конкретные клинические рекомендации, в которых четко указана польза и/или (если имеются) ограничения к использованию биомаркеров для достижения указанных выше целей.

С-реактивный белок

В соответствии с рекомендациями британского Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE), СРБ – важный маркер для определения тактики ведения пациентов с ИНДП, который выполняется «у постели больного» и помогает оценить необходимость назначения антибиотиков [52]. NICE рекомендует определять СРБ только в тех случаях, когда на основании клинических данных нельзя точно диагностировать ВП и решить, нужны АБП или нет [52].

Результаты определения СРБ для оценки целесообразности назначения антибиотиков у пациентов без

Таблица 4. Выбор места оказания медицинской помощи и лечебной тактики у пациентов с ИНДП на основании клинической оценки риска и уровня ПАМ [44, 47]

Группа риска		Выбор способа и места оказания медицинской помощи
Низкий риск CURB-65 0–1 / CRB-65 0 + уровень ПАМ < 0,75 нмоль/л	⇒	Госпитализация не требуется. Амбулаторное лечение.
Средний риск CURB-65 2 / CRB-65 1 или уровень ПАМ 0,75–1,5 нмоль/л	⇒	Кратковременная госпитализация. Повторная оценка при необходимости.
Высокий риск CURB-65 3–5 / CRB-65 2–4 или уровень ПАМ > 1,5 нмоль/л	⇒	Госпитализация. Рассмотреть необходимость помещения пациента в отделение интенсивной терапии.

клинического диагноза пневмонии следует применять следующим образом [53]:

- не назначать АБТ рутинно, если уровень СРБ < 20 мг/л;
- рассмотреть резервное назначение антибиотиков, если уровень СРБ составляет 20–100 мг/л;
- назначить АБТ, если уровень СРБ > 100 мг/л.

В практических рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества торакального общества (ATS) по ведению взрослых пациентов с ВП (2019 г.) отдельного пункта, касающегося использования СРБ для диагностики ВП, нет [54].

В проекте российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ВП у взрослых (2018 г.) определение СРБ рекомендуется всем госпитализированным пациентам с ВП, поскольку уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при ВП [55]. 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 > 100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при концентрации ≤ 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным [55]. Данное положение полностью согласуется с рекомендациями NICE.

В практических рекомендациях IDSA и ATS по ведению взрослых пациентов с нозокомиальной пневмонией (НП) и вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП) (2016 г.) указано, что у пациентов с подозрением на НП/ВАП для принятия решения о назначении или неназначении АБТ лучше использовать только клинические критерии, чем уровень СРБ + клинические критерии [56].

Прокальцитонин

В практических рекомендациях IDSA и ATS по ведению взрослых пациентов с ВП указано, что у взрослых пациентов с клинически подозреваемой и рентгенологически подтвержденной ВП следует начинать эмпирическую АБТ независимо от исходного уровня ПКТ [54].

В практических рекомендациях IDSA и ATS по ведению взрослых пациентов с НП и ВАП (2016 г.) указано, что у пациентов с подозрением на НП/ВАП для приня-

тия решения о назначении или неназначении АБТ лучше использовать только клинические критерии, чем ПКТ + клинические критерии [56]. Однако при суммировании различных международных клинических рекомендаций по НП и ВАП отмечено, что ПКТ – единственный биомаркер, являющийся предиктором выживаемости/летального исхода в зависимости от его динамики к 3–4 дню от начала лечения [57].

Тем не менее уже более 10 лет разрабатываются и публикуются алгоритмы принятия решений о назначении АБТ, а также о продолжении или прекращении АБТ на основании уровня ПКТ. Так, в 2011 г. были опубликованы весьма наглядные алгоритмы подходов к АБТ при ИНДП, разработанные на основании метаанализа, включавшего 14 рандомизированных контролируемых исследований (Рисунки 1 и 2) [58].

В международных рекомендациях Кампании за выживание при сепсисе и септическом шоке («Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock») указано, что определение уровня ПКТ может использоваться для сокращения длительности АБТ у пациентов с сепсисом. Авторы рекомендаций также поддерживают определение уровня ПКТ в качестве маркера прекращения эмпирической АБТ у пациентов с изначально диагностированным сепсисом, у которых впоследствии имелись ограниченные клинические признаки инфекции [59].

В 2018 г. были опубликованы алгоритмы АБТ и рекомендации Консенсуса по тактике ведения пациентов на основании уровня ПКТ при различных видах ИНДП и сепсисе [60]. Эти рекомендации были разработаны на основании анализа 32 исследований, включавших более 10000 пациентов, которые обследовались и получали лечение в приемных отделениях, отделениях неотложной помощи, отделениях общего профиля и ОРИТ (Таблицы 5–8) [60].

Так, у пациентов с бронхитом (Таблица 5) начинать АБТ не рекомендуется, если уровень ПКТ составляет ≤ 0,25 нг/мл. Возможно рассмотрение целесообразности назначения антибиотиков, если пациент клинически нестабилен или у него имеются серьезные клинические доказательства бактериальной инфекции. Если же при последующих определениях уровня ПКТ отмечаются более высокие значения по сравнению с исходным и АБТ должна быть начата, рекомендуется повторять опреде-

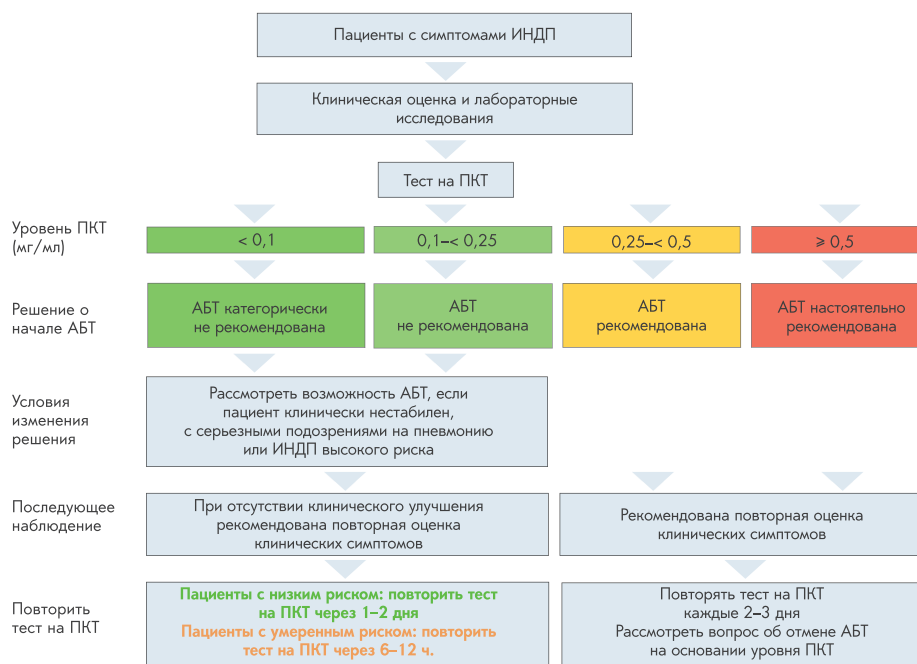


Рисунок 1. Алгоритм принятия решения о назначении АБТ на основании уровня ПКТ у пациентов с подозрением на ИНДП низкого или умеренного риска* [58]

* ИНДП низкого риска: Первичный прием / Отделение неотложной помощи / Приемное отделение;
 нетяжелые инфекционные заболевания внелегочного происхождения (острый бронхит, обострения ХОБЛ или астмы).
 ИНДП умеренного риска: Стационар / Отделение неотложной помощи / Приемное отделение;
 среднетяжелые инфекции легких.
 ИНДП высокого риска: ОРИТ;
 тяжелые инфекции легких (с высоким риском смерти).

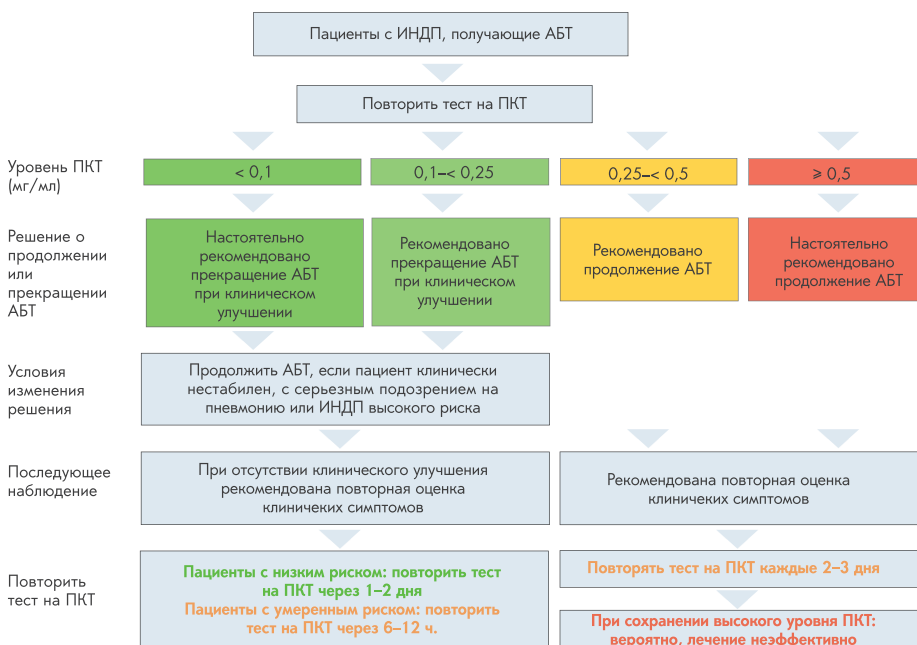


Рисунок 2. Алгоритм принятия решения о продолжении или прекращении АБТ на основании уровня ПКТ у пациентов с ИНДП низкого или умеренного риска [58]

Таблица 5. Рекомендации консенсуса по АБТ бронхита на основании уровня ПКТ [60]

Пороговое значение ПКТ	< 0,1 нг/мл	≤ 0,25 нг/мл	> 0,25 нг/мл	> 0,5 нг/мл
Оценка на момент поступления пациента				
Рекомендации по использованию антибиотиков	Категорически не рекомендованы	Не рекомендованы	Рекомендованы	Настоятельно рекомендованы
Ситуации, в которых не следует применять данный алгоритм	Рассмотреть альтернативный диагноз или назначение АБТ, если пациент клинически нестабилен, у него имеются признаки инфекции, инфильтративные изменения на рентгенограмме легких, гнойная мокрота, выраженный кашель, наличие гноя на миндалинах, тяжелый обструктивный бронхит или имеются серьезные подозрения на бактериальную инфекцию			
Последующее наблюдение/другие комментарии	Повторная оценка состояния пациента и определение уровня ПКТ через 6–24 ч. у всех пациентов, которым не назначались антибиотики		Повторное определение уровня ПКТ каждые 2–3 дня для рассмотрения ранней отмены АБТ	
Повторная оценка каждые 2–3 дня				
Определение уровня ПКТ в динамике	Снижение на > 90% по сравнению с исходным	Снижение на > 80% по сравнению с исходным		
Рекомендации по использованию антибиотиков	Настоятельно рекомендовано прекращение АБТ	Рекомендовано прекращение АБТ	Прекращение АБТ не рекомендуется	Прекращение АБТ настоятельно не рекомендуется
Ситуации, в которых не следует применять данный алгоритм	Рассмотреть продолжение АБТ, если пациент клинически нестабилен			
Последующее наблюдение/другие комментарии	Повторная клиническая оценка в зависимости от ситуации		Если уровень ПКТ не снижается в достаточной мере, то вероятно, лечение неэффективно	

Таблица 6. Рекомендации консенсуса по АБТ ВП на основании уровня ПКТ [60]

Пороговое значение ПКТ	< 0,1 нг/мл	≤ 0,25 нг/мл	> 0,25 нг/мл	> 0,5 нг/мл
Оценка на момент поступления пациента				
Рекомендации по использованию антибиотиков	Низкий уровень ПКТ делает диагноз бактериальной ВП маловероятным. Назначение АБТ рекомендовано всем пациентам, у которых имеются серьезные подозрения на бактериальную этиологию ВП или если пациент клинически нестабилен		Рекомендованы	Настоятельно рекомендованы
Ситуации, в которых не следует применять данный алгоритм	Рассмотреть назначение АБТ, если пациент клинически нестабилен, имеются риски нежелательных исходов (например, IV–V класс по шкале PSI, наличие иммуносупрессии) или имеются серьезные подозрения на бактериальную инфекцию			
Последующее наблюдение/другие комментарии	Повторная оценка состояния пациента и определение уровня ПКТ через 6–24 ч. у всех пациентов, которым не назначались антибиотики		Повторное определение уровня ПКТ каждые 2–3 дня для рассмотрения ранней отмены АБТ	
Повторная оценка каждые 2–3 дня				
Определение уровня ПКТ в динамике	Снижение на > 90% по сравнению с исходным	Снижение на > 80% по сравнению с исходным		
Рекомендации по использованию антибиотиков	Настоятельно рекомендовано прекращение АБТ	Рекомендовано прекращение АБТ	Прекращение АБТ не рекомендуется	Прекращение АБТ настоятельно не рекомендуется
Ситуации, в которых не следует применять данный алгоритм	Рассмотреть продолжение АБТ, если пациент клинически нестабилен			
Последующее наблюдение/другие комментарии	Повторная клиническая оценка в зависимости от ситуации		Если уровень ПКТ не снижается в достаточной мере, то вероятно, лечение неэффективно	

Таблица 7. Рекомендации консенсуса по АБТ сепсиса в ОРИТ на основании уровня ПКТ [60]

Пороговое значение ПКТ	< 0,25 нг/мл	≤ 0,5 нг/мл	> 0,5 нг/мл	≥ 1 нг/мл
Оценка на момент поступления пациента				
Рекомендации по использованию антибиотиков	Низкий уровень ПКТ делает диагноз бактериального сепсиса маловероятным, но назначение АБТ рекомендовано всем пациентам, у которых имеются серьезные подозрения на бактериальную этиологию сепсиса		Рекомендованы	Настоятельно рекомендованы
Ситуации, в которых не следует применять данный алгоритм	Эмпирическая АБТ рекомендована всем пациентам с клиническим подозрением на инфекцию			
Последующее наблюдение/другие комментарии	Рассмотреть альтернативный диагноз; повторная оценка состояния пациента и определение уровня ПКТ каждые 2 дня		Повторная оценка состояния пациента и определение уровня ПКТ каждые 1–2 дня для рассмотрения ранней отмены АБТ	
Повторная оценка каждые 1–2 дня				
Определение уровня ПКТ в динамике	Снижение на > 90% по сравнению с исходным	Снижение на > 80% по сравнению с исходным		
Рекомендации по использованию антибиотиков	Настоятельно рекомендовано прекращение АБТ	Рекомендовано прекращение АБТ	Прекращение АБТ не рекомендуется	Прекращение АБТ настоятельно не рекомендуется
Ситуации, в которых не следует применять данный алгоритм	Рассмотреть продолжение АБТ, если пациент клинически нестабилен			
Последующее наблюдение/другие комментарии	Повторная клиническая оценка в зависимости от ситуации		Если уровень ПКТ не снижается в достаточной мере, то вероятно, лечение неэффективно	

Таблица 8. Рекомендации по АБТ инфекций на основании уровня ПКТ в зависимости от места лечения пациента [60]

Первичная медицинская помощь				
Пороговое значение ПКТ	< 0,1 нг/мл	< 0,25 нг/мл	≥ 0,25 нг/мл	> 0,5 нг/мл
Рекомендации по использованию антибиотиков	Категорически не рекомендованы	Не рекомендованы	Рекомендованы	Настоятельно рекомендованы
Ситуации, в которых не следует применять данный алгоритм	Рассмотреть назначение АБТ, если пациент клинически нестабилен, с серьезным подозрением на пневмонию или ИНДП высокого риска (например, ХОБЛ III–IV категории) или пациенту требуется госпитализация			
Последующее наблюдение/другие комментарии	Последующее наблюдение необходимо только если симптомы не разрешаются в течение 1–2 дней; если клиническая симптоматика не улучшается; рассмотреть назначение АБТ, если уровень ПКТ повышается до ≥ 0,25 нг/мл		Рекомендована повторная оценка клинических симптомов	
Приемное отделение / отделение неотложной помощи				
Пороговое значение ПКТ	< 0,1 нг/мл	≤ 0,25 нг/мл	> 0,25 нг/мл	≥ 0,5 нг/мл
Рекомендации по использованию антибиотиков	Категорически не рекомендованы	Не рекомендованы	Рекомендованы	Настоятельно рекомендованы
Ситуации, в которых не следует применять данный алгоритм	Отмена алгоритма допускается, если пациент клинически нестабилен, у него имеются риски нежелательных исходов (например, нестабильная гемодинамика или дыхательная недостаточность, наличие инфильтрата при рентгенографии органов грудной клетки или лихорадка ≥ 38°C)			
Последующее наблюдение/другие комментарии	Повторная оценка через 6–24 ч., если антибиотики первоначально не назначались		Повторная оценка, если пациент клинически ухудшается, и рассмотрение прекращения АБТ на основании регулярного определения уровня ПКТ	
Отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)				
Пороговое значение ПКТ	< 0,25 нг/мл	< 0,5 нг/мл	≥ 0,5 нг/мл	≥ 1 нг/мл
Рекомендации по использованию антибиотиков	Низкий уровень ПКТ свидетельствует о малой вероятности бактериальной инфекции; тем не менее назначение АБТ рекомендовано всем пациентам с серьезным подозрением на сепсис		Рекомендованы	Настоятельно рекомендованы
Ситуации, в которых не следует применять данный алгоритм	Эмпирическая АБТ рекомендована всем пациентам с клиническим подозрением на инфекцию; отмена на основании клинического решения врача			
Последующее наблюдение/другие комментарии	Окончательное решение остается за лечащим врачом; ПКТ не следует определять регулярно		Рассмотрение вопроса об отмене АБТ, если уровень ПКТ уменьшится на 80–90% от пикового значения	

ление ПКТ каждые 2–3 дня для ранней отмены антибиотиков при снижении уровня ПКТ до $< 0,25$ нг/мл или на $> 80\%$ по сравнению с исходным уровнем [60].

У пациентов с ВП (Таблица 6) следует назначить АБТ, если уровень ПКТ составляет $> 0,25$ нг/мл. У пациентов, получающих АБТ, уровень ПКТ следует определять каждые 2–3 дня. У пациентов с хорошим клиническим ответом и в случае снижения уровня ПКТ до $\leq 0,25$ нг/мл или на $> 80\%$ по сравнению с исходным уровнем следует рассмотреть отмену АБТ. Если уровень ПКТ существенно не снижается, то следует подумать о неэффективности лечения и ее причинах (например, об эмпиеме плевры, выделении полирезистентных штаммов или неадекватной эмпирической АБТ). Если исходный уровень ПКТ составляет $\leq 0,25$ нг/мл, то бактериальная этиология инфекции маловероятна, и следует исключить другие заболевания (например, ТЭЛА, сердечную недостаточность). У пациентов с высокой вероятностью бактериальной ВП или у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендуется назначение эмпирической АБТ и повторное определение уровня ПКТ через 24–48 ч. В зависимости от результатов других диагностических методов (например, культурального исследования) может потребоваться более длительное назначение антибиотиков, несмотря на снижение уровня ПКТ в динамике [60].

У всех пациентов с клиническим подозрением на сепсис, которые находятся в ОРИТ, следует незамедлительно назначить эмпирическую АБТ (Таблица 7). Если при повторном определении уровень ПКТ составляет $\leq 0,5$ нг/мл или снижается на ≥ 80 – 90% от пикового значения, а у пациента отмечается хороший клинический ответ на лечение, то АБТ можно безопасно отменить. Не следует применять данный алгоритм в случае отсутствия клинического улучшения. Если уровень ПКТ не снижается должным образом, то следует подумать о неэффективности терапии. У пациентов с подозрением на послеоперационный сепсис следует начать эмпирическую АБТ, хотя исходное повышение уровня ПКТ может иметь и неинфекционную причину – синдром системного воспалительного ответа, который вторичен (стресс из-за хирургического вмешательства). Однако последующие определения уровня ПКТ могут помочь с рассмотрением возможности ранней отмены АБТ, если уровень ПКТ снижается до $< 1,0$ нг/мл или на > 65 – 75% от пикового значения и в случае хорошего клинического ответа на лечение. Если уровень ПКТ существенно не снижается, то следует подумать о неэффективности лечения. Опять же, в зависимости от результатов других диагностических методов (например, спиральной компьютерной томографии, культурального исследования крови, мочи и пр.) у отдельных пациентов может потребоваться более длительное назначение АБТ [60].

Также предлагается отдельный алгоритм со стратификацией по месту лечения пациента (приемное отделение / отделение неотложной помощи / ОРИТ) (Таблица 8) [60].

Предложенные алгоритмы следует использовать с осторожностью при ведении пациентов с иммуносупрессией (включая ВИЧ-инфекцию), аутоиммунными забо-

леваниями, муковисцидозом, панкреатитом, травмами, беременностью и малярией, а также пациентов, перенесших переливание большого количества крови. Кроме того, алгоритмы следует применять только при острых инфекциях, но не у пациентов с хроническими инфекциями (например, при остеомиелите, эндокардите) [23].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) настоятельно рекомендовано определение ПКТ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с целью ранней диагностики и лечения бактериальной суперинфекции при данном серьезном заболевании [61].

Очень разумный подход к тактике ведения пациентов с COVID-19, а именно определение уровней СРБ и ПКТ, приведен в Методических рекомендациях Главного военного клинического госпиталя имени Н.Н. Бурденко [62]. В них указано, что СРБ – основной лабораторный маркер активности процесса в легких, но не присоединения бактериального поражения легочной ткани, а маркер объема поражения легких, инициированного коронавирусом, что является основанием для привлечения противовоспалительной терапии. ПКТ при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких находится в пределах референсных значений. Повышение уровня ПКТ свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях. АБТ назначается при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции, одним из которых является повышение уровня ПКТ $> 0,5$ нг/мл. Именно поэтому при ведении пациента с COVID-19 необходимо мониторировать оба показателя – и СРБ, и ПКТ [62].

Потенциально перспективные биомаркеры для будущих исследований

Поиск новых биомаркеров, которые могли бы быть полезны для определения необходимости назначения АБТ, представил несколько перспективных «кандидатов», однако до настоящего времени ни у одного из них не продемонстрированы характеристики «идеального» биомаркера (Таблица 1), и ни один из них не был изучен у достаточного количества пациентов, чтобы получить веские обоснования для его дальнейшего рассмотрения. Наиболее перспективные новые биомаркеры кратко представлены в Таблице 9.

Заключение

Каждая стратегия АБТ рассматривает антибиотики в качестве «краеугольного камня» в лечении инфекционных заболеваний, но признает, что их неправильное и чрезмерное использование приводит к увеличению продолжительности госпитализации в целом и пребывания в ОРИТ в частности, летальности, рецидивов инфекции, развитию побочных эффектов и токсичности, органной недостаточности, возникновению и распространению резистентности и экономическим затратам [67]. Не следует ожидать, что определение биомаркеров ста-

Таблица 9. Возможные перспективные биомаркеры бактериальной инфекции [6, 63–66]

Биомаркер	Биологические, структурные и/или патофизиологические характеристики	Возможные области клинического использования
Растворимый триггерный рецептор миелоидных клеток (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 – sTREM-1)	Растворимая форма гликопептидного рецептора TREM-1, экспрессируемого на поверхности миелоидных клеток (полиморфноядерные лейкоциты, зрелые моноциты и макрофаги). Экспрессия sTREM-1 увеличивается при бактериальных или грибковых инфекциях.	Установлена диагностическая роль при пневмонии и менингите и прогностическая – при сепсисе.
Растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor – suPAR/CD87)	Клеточный рецептор на эндотелии и лейкоцитах, повышающийся во время воспалительного и иммунного ответа.	Прогностическое значение при сепсисе. Возможно полезный маркер определения тактики назначения АБТ при сепсисе. Прогностическое значение тяжелого течения ВП и ВАП.
Пентраксин-3 (PTX3)	Белок, продуцируемый различными клетками (моноцитами, нейтрофилами и эндотелиальными клетками) в ответ на синтез провоспалительных цитокинов и бактериальных продуктов; является частью врожденного иммунного ответа, активируя классические и лектиновые пути комплемента; тесно связан с СРБ, поскольку оба являются представителями семейства пентраксинов.	Возможный прогностический маркер при сепсисе.
CD64	Мембранный гликопротеин, экспрессия которого повышается у пациентов с бактериальной инфекцией. Поскольку CD64 не экспрессируется на поверхности гранулоцитов, его экспрессия может отражать очень ранние стадии инфекции.	Прогностический фактор положительного бактериологического исследования. Ранняя диагностика и прогноз бактериальной инфекции. Возможно полезный маркер определения тактики назначения АБТ при сепсисе и других тяжелых инфекциях.

нет универсальным решением, позволяющим врачам на 100% объективно определять пациентов, которым целесообразно назначить или продолжить АБТ. Несомненно, биомаркеры являются полезным инструментом, который в различных условиях может помочь клиницистам оптимизировать АБТ. Приведенные в данной статье убедительные доказательства подтверждают наличие эффективных стратегий использования биомаркеров при ведении пациентов с бактериальными инфекциями с точки зрения назначения и последующего мониторинга

АБТ. Однако ни начало, ни продолжительность АБТ не должны зависеть исключительно от биомаркера. При проведении АБТ следует принимать во внимание сложность инфекционного процесса и учитывать в совокупности клинические и параклинические данные, оценку источника инфекции, результаты микробиологических исследований, продолжительность эффективной АБТ и динамику биомаркеров. Именно такой подход в настоящее время считается оптимальным при лечении серьезных бактериальных инфекций.

Литература

- World Health Organization. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. April 30 2014. Available at: www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/. Accessed April 12, 2020.
- Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014;2:145. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00145
- Kozlov R.S., Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Current trends in antibiotic resistance of nosocomial infection pathogens in the Russian ICU: what's coming next? *Intensivnaja terapija*. 2007;4:217-227. Russian. (Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? *Интенсивная терапия*. 2007;4:217-227.)
- Srinivasan A. Antibiotic stewardship: Why we must, how we can. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(9):673-679. DOI: 10.3949/ccjm.84gr.17003
- Stetsiouk O.U., Andreeva I.V. Modern principles of antibacterial therapy of severe and life-threatening bacterial infections. *Farmateka*. 2008;4:12-17. Russian. (Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций. *Фарматека*. 2008;4:12-17.)
- Dupuy A.M., Philippart F., Péan Y., Lasocki S., Charles P.E., Chalumeau M., et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I – currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care*. 2013;3:22. DOI: 10.1186/2110-5820-3-22
- Póvoa P., Salluh J.I.F. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. *Ann Intensive Care*. 2012;2:32. DOI: 10.1186/2110-5820-2-32
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate

- endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989
9. Póvoa P., Salluh J.I.F. Use of biomarkers in sepsis: many questions, few answers. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25:1-2. DOI: 10.1590/s0103-507x2013000100001
 10. Heilmann E., Gregoriano C., Schuetz P. Biomarkers of infection: are they useful in the ICU? *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(4):465-475. DOI: 10.1055/s-0039-1696689
 11. Nora D., Salluh J., Martin-Loeches I., Póvoa P. Biomarker-guided antibiotic therapy-strengths and limitations. *Ann Transl Med.* 2017;5(10):208. DOI: 10.21037/atm.2017.04.04
 12. Cho S.Y., Choi J.H. Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother.* 2014;46(1):1-12. DOI: 10.3947/ic.2014.46.1.1
 13. Quenot J.P., Luyt C.E., Roche N., Chalumeau M., Charles P.E., Claessens Y.E., et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. *Ann Intensive Care.* 2013;3:21. DOI: 10.1186/2110-5820-3-21
 14. Memar M.Y., Baghi H.B. Presepsin: a promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:649-656. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.124
 15. Tillet W.S., Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930;52(4):561-571. DOI: 10.1084/jem.52.4.561
 16. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(3):ofv098. DOI: 10.1093/ofid/ofv098
 17. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107(3):363-369. DOI: 10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c
 18. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754
 19. Hage F.G., Szalai A.J. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(12):1115-1122. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.012
 20. van der Does Y., Limper M., Schuit S.C., Poley M.J., van Rosmalen J., Ramakers C., et al. Higher diagnostic accuracy and cost-effectiveness using procalcitonin in the treatment of emergency medicine patients with fever (The HiTEMP study): a multicenter randomized study. *BMC Emerg Med.* 2016;16:17. DOI: 10.1186/s12873-016-0081-6
 21. Harbarth S., Holeckova K., Froidevaux C., Pittet D., Ricou B., Grau G.E., et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):396-402. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2009052
 22. Meisner M. Procalcitonin (PCT) – A new, innovative infection parameter. *Biochemical and clinical aspects.* Thieme Stuttgart, New York 2000, ISBN: 3-13-105503-0.
 23. Schuetz P., Beishuizen A., Broyles M., Ferrer R., Gavazzi G., Gluck E., et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(9):1308-1318. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181
 24. Schuetz P., Wirz Y., Sager R., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., 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
 25. Schuetz P., Wirz Y., Sager R., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95-107. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3
 26. Covington E.W., Roberts M.Z., Dong J. Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a review of current literature. *Pharmacotherapy.* 2018;38(5):569-581. DOI: 10.1002/phar.2112
 27. Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics. [Internet]. 2th List (May 2019). Available at: www.who.int/docs/default-source/nutritionlibrary/complementary-feeding/second-who-model-list-v8-2019.pdf?sfvrsn=6fe86adf_1.
 28. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N., Suzuki Y., Kojika M., Imai S., et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother.* 2005;11(5):234-238. DOI: 10.1007/s10156-005-0400-4
 29. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N., Kojika M., Okamura Y., Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17(6):764-769. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x
 30. Velkov V.V. Presepsin – effectiveness of the biological markers for the diagnosis of sepsis and monitoring of systemic infection. *Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka.* 2016;1(64):4-21. Russian. (Вельков В.В. Пресепсин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2016;1(64):4-21.)
 31. Zhu Y., Li X., Guo P., Chen Y., Li J., Tao T. The accuracy assessment of presepsin (sCD14-ST) for mortality prediction in adult patients with sepsis and a head-to-head comparison to PCT: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:741-753. DOI: 10.2147/TCRM.S198735
 32. Lelubre C., Anselin S., Zouaoui Boudjeltia K., Biston P., Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int.* 2013;2013:124021. DOI: 10.1155/2013/124021.
 33. LSI Medience Corporation. PATHFAST Presepsin. Available at: www.pathfast.eu/presepsin. Accessed April 12, 2020.
 34. Diazyme Laboratories. Procalcitonin: a specific marker for diagnosis of bacterial infection and sepsis. Available at: www.diazyme.com/websites/diazyme/images/products/pdf/data_sheets/MK169%20-%20Procalcitonin%20PCT%20Brochure.pdf. Accessed April 12, 2020.
 35. Vincent J.L., Donadello K., Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* 2011;27:241-251. DOI: 10.1016/j.ccc.2010.12.010
 36. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135:451-460. DOI: 10.4414/smw.2005.11169
 37. Káňová M., Dobiáš R., Lísková K., Frelich M., Ječmínková R., Kula R. Presepsin in the diagnostics of sepsis. *Presepsin v diagnostice sepse. Vnitř Lek.* 2019;65(7-8):497-505. PMID: 31487993
 38. Yoon S.H., Kim E.H., Kim H.Y., Ahn J.G. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systemic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):760. DOI: 10.1186/s12879-019-4397-1
 39. Jereb M., Mavric M., Skvarc M., Drobnic A., Dolenc S., Planinc Strunjas N., et al. Usefulness of presepsin as diagnostic and prognostic marker of sepsis in daily clinical practice. *J Infect Dev Ctries.* 2019;13(11):1038-1044. DOI:10.3855/jidc.11764
 40. Bettowski J., Jamroz A. Adrenomedullin – what do we know 10 years since its discovery? *Pol J Pharmacol.* 2004;56(1):5-27.
 41. Hinson J.P., Kapas S., Smith D.M. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* 2000;21(2):138-167. DOI: 10.1210/edrv.21.2.0396

42. Bello S., Lasierra A.B., Mincholé E., Fandos S., Ruiz M.A., Vera E., et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1144-1155. DOI: 10.1183/09031936.00080411
43. Christ-Crain M., Morgenthaler N. G., Stolz D., Müller C., Bingisser R., Harbarth S., et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [SRCTN04176397]. *Crit Care.* 2006;10(3):R96. DOI: 10.1186/cc4955
44. Albrich W.C., Dusemund F., Rügger K., Christ-Crain M., Zimmerli W., Bregenzler T., et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis.* 2011;11:112. DOI: 10.1186/1471-2334-11-112
45. Lewis L.K., Smith M.W., Yandle T.G., Richards A.M., Nicholls M.G. Adrenomedullin(1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin Chem.* 1998;44(3):571-577. PMID: 9510864
46. Rudnov V.A., Moldovanov A.V., Astafleva M.N., Perevalova E.Yu. The clinical significance of proadrenomedullin level in blood in sepsis patients. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2019;16(5):36-42. Russian. (Руднов В.А., Молдованов А.В., Астафьева М.Н., Перевалова Е.Ю. Клиническое значение содержания проадреномедулина в крови у пациентов с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019;16(5):36-42.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-5-36-42
47. Albrich W.C., Rügger K., Dusemund F., Bossart R., Regez K., Schild U., et al. Optimised patient transfer using an innovative multidisciplinary assessment in Kanton Aargau (OPTIMA I): an observational survey in lower respiratory tract infections. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13237. DOI:10.4414/smw.2011.13237
48. Krüger S., Ewig S., Giersdorf S., Hartmann O., Suttrop N., Welte T., et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(11):1426-1434. DOI: 10.1164/rccm.201003-0415OC
49. Guertler C., Wirz B., Christ-Crain M., Zimmerli W., Mueller B., Schuetz P. Inflammatory responses predict long-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1439-1446. DOI: 10.1183/09031936.00121510
50. Huang D.T., Angus D.C., Kellum J.A., Pugh N.A., Weissfeld L.A., Struck J., et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2009;136(3):823-831. DOI: 10.1378/chest.08-1981
51. Aliberti S., Ramirez J., Cosentini R., Brambilla A.M., Zanaboni A.M., Rossetti V., et al. Low CURB-65 is of limited value in deciding discharge of patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2011;105(11):1732-1738. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.07.006
52. Eccles S., Pincus C., Higgins B., Woodhead M., Guideline Development Group. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2014;349:g6722. DOI: 10.1136/bmj.g6722
53. Ward C. Point-of-care C-reactive protein testing to optimise antibiotic use in a primary care urgent care centre setting. *BMJ Open Qual.* 2018;7(4):e000391. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-000391
54. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., 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. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
55. Community-acquired pneumonia (clinical guidelines, draft version), 2018. Available at: www.antibiotic.ru/files/docs/vp-project-20181028.docx. Accessed April 12, 2020. Russian. (Внебольничная пневмония (клинические рекомендации, проект), 2018. Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/files/docs/vp-project-20181028.docx. Ссылка активна на 12 апреля 2020 г.)
56. Kail A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353
57. Torres A., Niederman M.S., Chastre J., Ewig S., Fernandez-Vandellos P., Hanberger H., et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Res.* 2018;4(2). pii:00028-2018. DOI: 10.1183/23120541.00028-2018
58. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J.L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1322-1331. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.318
59. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
60. Schuetz P., Bolliger R., Merker M., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(7):555-564. DOI: 10.1080/14787210.2018.1496331
61. IFCC Information Guide on COVID-19 – Monday 25 May updates. Published: Monday, May 25, 2020. Available at: www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/.
62. Algorithms of managing patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital. Clinical guidelines. M.: Burdenko main military clinical hospital, 2020, 16 p. Russian. Available at: www.gvkg.ru/files/recom-covid19.pdf. Accessed 2020. Russian. (Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. М.: ГВКГ имени Н.Н. Бурденко, 2020, 16 с. Доступно по адресу: www.gvkg.ru/files/recom-covid19.pdf.)
63. Canovi M., Lucchetti J., Stravalaci M., Valentino S., Bottazzi B., Salmona M., et al. A new surface plasmon resonance-based immunoassay for rapid, reproducible and sensitive quantification of pentraxin-3 in human plasma. *Sensors (Basel).* 2014;14:10864-10875. DOI: 10.3390/s140610864
64. Hansen M.B., Rasmussen L.S., Garred P., Bidstrup D., Madsen M.B., Hyldegaard O. Pentraxin-3 as a marker of disease severity and risk of death in patients with necrotizing soft tissue infections: a nationwide, prospective, observational study. *Crit Care.* 2016;20:40. DOI: 10.1186/s13054-016-1210-z
65. Suberviola B., Castellanos-Ortega A., Ruiz Ruiz A., Lopez-Hoyos M., Santibañez M. Hospital mortality prognosis in sepsis using the new biomarkers suPAR and pro-ADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med.* 2013;39:1945-1952. DOI: 10.1007/s00134-013-3056-z
66. Póvoa P., Coelho L., Bos L.D.J. New biomarkers for respiratory infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2020;26(3):232-240. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000669
67. Póvoa P., Salluh J.I.F., Nobre V., Martín-loeches I. Biomarker guided antibiotic therapy. What's new? *ICU Manag Pract.* 2016;(1):24-28. DOI: 10.21037/atm.2017.04.04