

Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы

Ю.В. Диникина, Ю.К. Тошина, М.Б. Белогурова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Юлия Валерьевна Диникина dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Введение. Инфекционные осложнения у детей с онкологическими заболеваниями являются одной из ведущих причин смертности в периоды химиоиндуцированной нейтропении. Отсутствие чувствительных и специфичных признаков инфекционных осложнений, как и несвоевременная идентификация возбудителя, нередко приводит к неадекватной антибактериальной терапии. Использование лабораторных биомаркеров (прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ)) может способствовать дифференциальной диагностике инфекционных состояний и оптимизации тактики применения противомикробных препаратов.

Цель исследования – оценка диагностической ценности ПКТ в качестве дополнительного дифференциального маркера воспалительных состояний у детей с химиоиндуцированной нейтропенией.

Материалы и методы. Представлен анализ случаев инфекционных осложнений у пациентов детского возраста с онкологическими и онко-/гематологическими заболеваниями за период 2017–2020 гг. В исследование включены 54 пациента в возрасте от 2 мес до 17 лет. Для дифференциальной диагностики лихорадки в период постцитостатической нейтропении и выбора дальнейшей тактики противомикробной терапии использовались маркеры системного воспаления (ПКТ, СРБ) в сочетании с клиническими данными и результатами инструментального обследования. Выполнен анализ научной литературы за период 2006–2018 гг., посвященной представленной теме исследования.

Результаты. За указанный период (36 мес) зарегистрировано 85 инфекционных эпизодов, 42 из них у пациентов с онко-/гематологическими заболеваниями и 43 – у больных с солидными опухолями. В группе эпизодов бактериальных инфекций средние значения СРБ и ПКТ были достоверно выше таковых в группе эпизодов инфекции небактериальной этиологии, при этом большая дискриминативная способность имела место у ПКТ. Выявлена корреляция степени тяжести инфекционного процесса с уровнем повышения маркеров системного воспаления. В случаях нетяжелых бактериальных инфекций и инфекций небактериального происхождения достоверные различия отмечены только в отношении средних значений ПКТ.

Заключение. Специфичность ПКТ при бактериальных инфекциях превышает таковую у СРБ, что подтверждает гипотезу о преимуществах определения уровня ПКТ при дифференциальной диагностике причин системного воспаления у детей с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: дети, онкогематология, фебрильная нейтропения, прокальцитонин, С-реактивный белок, бактериальная инфекция, противомикробная терапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Тошина Ю.К., Белогурова М.Б. Диагностическое значение прокальцитонина у детей с инфекционными осложнениями в период постцитостатической нейтропении: данные одного центра и обзор литературы. Онкогематология 2020;15(1):65–72.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-1-65-72



Diagnostic utility of procalcitonin in children with infectious complications during chemotherapy-induced neutropenia: single center experience, literature review

Yu. V. Dinikina, Yu. K. Toshina, M. B. Belogurova

Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Background. Infectious complications cause significant mortality in children with oncological diseases during chemotherapy-induced neutropenia. The absence of sensitive and specific signs and symptoms of infectious conditions as well as its microbiological identification, leads to inappropriate antibiotic exposure. The use of laboratory biomarkers (procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP)) may be helpful for differential diagnostics of inflammatory conditions and for rational antimicrobial therapy.

Objective: to assess the current value of PCT as an additional marker for differentiating inflammatory conditions in children with chemotherapy-induced neutropenia.

Materials and methods. We presented the analysis of infectious complications in pediatric patients with oncological and onco-/hematological diseases between 2017–2020 (54 patients from 2 months – 17 years). PCT and CRP with clinical and instrumental diagnostic data were

used for differential diagnosis of fever and development of antimicrobial therapy decision rules. Literature review concerning the discussed theme from 2006–2018 was done.

Results. Eighty-five infectious episodes in 36 months were registered, among them 42 in pts with onco-/hematological diseases and 43 – with solid tumors. In the group of bacterial infectious complications mean CRP and PCT values were significantly higher than in group of non-bacterial, moreover the discriminative value was higher for PCT. We revealed the correlation between severity of infectious complications and values of markers of acute-phase reactions. In case of non-severe bacterial complications and other types of infections significant difference was revealed only for PCT mean values.

Conclusion. Specificity of PCT concentration in bacterial infections exceeds that of CRP, which confirms the hypothesis of advantages in using PCT as differential marker of inflammatory conditions in children with malignancies.

Key words: children, oncohematology, febrile neutropenia, procalcitonin, C-reactive protein, bacterial infection, antimicrobial therapy

For citation: Dinikina Yu. V., Toshina Yu. K., Belogurova M. B. Diagnostic utility of procalcitonin in children with infectious complications during chemotherapy-induced neutropenia: single center experience, literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(1): 65–72. (In Russ.).

Введение

Высокоактуальным вопросом в детской онкологии является проведение дифференциального диагноза между воспалительным ответом, обусловленным различными видами инфекционных осложнений, и другими состояниями, включающими прогрессирование основного заболевания, реакцию на специфические лекарственные препараты и т. д., что будет определять различия в тактике ведения пациентов и объеме использования противомикробных средств.

Один из ведущих факторов риска инфекционных осложнений у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями – развитие постцитостатической нейтропении, степень которой будет зависеть от интенсивности проводимой противоопухолевой терапии [1]. По данным проспективного мультицентрового исследования A. Simon и соавт., наиболее частыми локусами инфекций являются кровотоки (58 %), легкие (8 %), кишечник (9 %), мочевыводящие пути (3 %) и др., при этом до 40 % случаев протекают без верификации возбудителя [1]. Следует отметить имеющиеся недостатки микробиологических методов диагностики, такие как длительность (актуально для культуральных методов исследования), неоптимальная чувствительность (в частности, посев крови) и низкая специфичность (высокий риск контаминации образцов), тогда как иные методы не всегда доступны для рутинной диагностики по причине их инвазивности (например, биопсия) [2].

На сегодняшний день продолжающееся чрезмерное использование противомикробных агентов приводит к прогрессирующему развитию резистентных штаммов микроорганизмов, что определяет неудовлетворительные результаты лечения инфекционных осложнений и, кроме того, представляет собой серьезную экономическую проблему для здравоохранения с точки зрения затрат на лечение [2]. Все большее внимание направлено на разработку узконаправленного ступенчатого назначения антимикробных препаратов с учетом индивидуальных факторов риска пациента и имеющихся клинических и лабораторных данных [2, 3].

Одним из наиболее значимых дифференциальных маркеров диагностики инфекции и контроля эффективности антимикробной терапии является прокальцитонин (ПКТ), что продемонстрировано в ряде проводимых международных и российских исследований [2, 4–13].

В статье представлен одноцентровый опыт использования ПКТ как дополнительного диагностического маркера в сравнении с С-реактивным белком (СРБ) у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями и воспалительным ответом различной этиологии в период постцитостатической аплазии кроветворения.

Материалы и методы

В исследуемую когорту включены 54 пациента детского возраста с онкологическими и онко-/гематологическими заболеваниями, получавшие противоопухолевую терапию в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 1 января 2017 г. по 1 февраля 2020 г. У всех пациентов имела место постцитостатическая нейтропения IV степени с эпизодами фебрильной лихорадки.

Лабораторная диагностика включала микроскопическое, культуральное и серологическое исследования биологического материала (кровь, моча, кал, отделяемое ран, носоглотки, образцы бронхоальвеолярного лаважа). По показаниям пациентам выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки в режиме высокого разрешения, при наличии патологических изменений – фибробронхоскопию с забором бронхоальвеолярного лаважа. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили в целях исключения абсцессов, гепатолиенального кандидоза и других возможных причин инфекции. При отсутствии верификации очага инфекции и/или микробиологической верификации возбудителя 2-кратное повышение температуры тела $>38,0$ °С при абсолютном числе нейтрофилов $<0,5 \times 10^9$ /л или ожидаемом их снижении $<0,5 \times 10^9$ /л расценивали как фебрильную

нейтропению согласно международным рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [14].

Инициально всем пациентам назначалась стартовая антибактериальная терапия широкого спектра действия с последующей эскалацией и/или модификацией в зависимости от клинической картины и результатов дообследования. Оценку ответа на противомикробную терапию у исследуемой когорты больных проводили на основании динамики лихорадки, соматического статуса, а также изменений показателей маркеров системного воспаления (СРБ и ПКТ). Количественное определение уровня ПКТ выполняли электрохемилюминисцентным иммунотестом, значения $<0,5$ нг/мл интерпретировали как низкий уровень, $0,5-2$ нг/мл – промежуточный и >2 нг/мл – высокий [12, 15, 16]. Методом определения СРБ являлся иммунотурбидиметрический, за нормальный уровень принимали значение ≤ 5 г/л.

На основании анализа полученных клинических и лабораторных данных в зависимости от этиологии лихорадки были выделены 2 группы сравнения. В исследуемую группу 1 (ИГ1) были отнесены случаи высоковероятной или доказанной системной бактериальной инфекции. Эпизоды лихорадки иной этиологии, в том числе неинфекционного генеза, включены в исследуемую группу 2 (ИГ2). Анализ данных выполняли в целях определения ценности маркеров системного воспаления (ПКТ и СРБ) при проведении дифференциальной диагностики лихорадки у пациентов в период постцитостатической нейтропении и выборе дальнейшей тактики противомикробной терапии.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы GraphPad Prism версии 8.3.1. Различия в исследуемых группах анализировали с применением непараметрической статистики (U-критерий Манна–Уитни). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Анализ чувствительности и специфичности показателей СРБ и ПКТ проводили с применением ROC-кривых (GraphPad Prism версии 8.3.1), для количественной интерпретации рассчитывали показатель площади под ROC-кривой (AUC).

Результаты

За указанный период (36 мес) зарегистрировано 85 инфекционных эпизодов, соответствующих критериям проводимого исследования. В исследование включены 54 пациента в возрасте от 2 мес до 17 лет (медиана 7 лет), соотношение мужского и женского пола – 1 : 1. Распределение числа пациентов в зависимости от нозологической формы фонового заболевания представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в исследуемой когорте пациентов соотношение онко-/гематологических заболеваний и солидных опухолей было равнозначным, при этом наиболее частыми нозологиями были опухоли

центральной нервной системы (33,3 %), острый лимфобластный лейкоз (22,2 %), острый миелобластный лейкоз (18,5 %). Общее число проанализированных инфекционных эпизодов составило 42 у пациентов с онко-/гематологическими заболеваниями и 43 – с солидными опухолями, при этом среднее число случаев на 1 пациента составило 1,55 и 1,59 соответственно.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от фонового заболевания

Table 1. Patient distribution according to background disease

Характеристика Characteristic	n (%)
Онкогематологические заболевания: Hematologic malignancies:	27 (50)
анапластическая крупноклеточная лимфома anaplastic large cell lymphoma	1
апластическая анемия aplastic anemia	3
острый лимфобластный лейкоз, 1-я активная фаза acute lymphoblastic leukemia, 1 st active phase	3
острый лимфобластный лейкоз, рецидив acute lymphoblastic leukemia, relapse	9
острый миелобластный лейкоз, 1-я активная фаза acute myeloid leukemia, 1 st active phase	5
острый миелобластный лейкоз, рецидив acute myeloid leukemia, relapse	5
T-лимфобластная лимфома T lymphoblastic lymphoma	1
Солидные опухоли: Solid tumors:	27 (50)
анапластическая эпендимома anaplastic ependymoma	1
атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль atypical teratoid rhabdoid tumor	5
гепатобластома hepatoblastoma	1
глиома низкой степени злокачественности low grade glioma	1
интракраниальная герминогенно-клеточная опухоль intracranial germ cell tumor	1
медуллобластома medulloblastoma	6
нейробластома neuroblastoma	2
остеогенная саркома osteogenic sarcoma	1
саркома Юинга Ewing sarcoma	5
эмбриональная опухоль центральной нервной системы embryonal tumor of the central nervous system	4

Распределение эпизодов инфекции в зависимости от наиболее частых локусов поражения было следующим: энтероколит – 28,2 %, пневмония – 17,6 %, катетерассоциированная инфекция кровотока – 11,7 %, инфекция мягких тканей – 4,7 %, другие – 3,6 %. Очаг поражения не был выявлен в 29 (34 %) эпизодах.

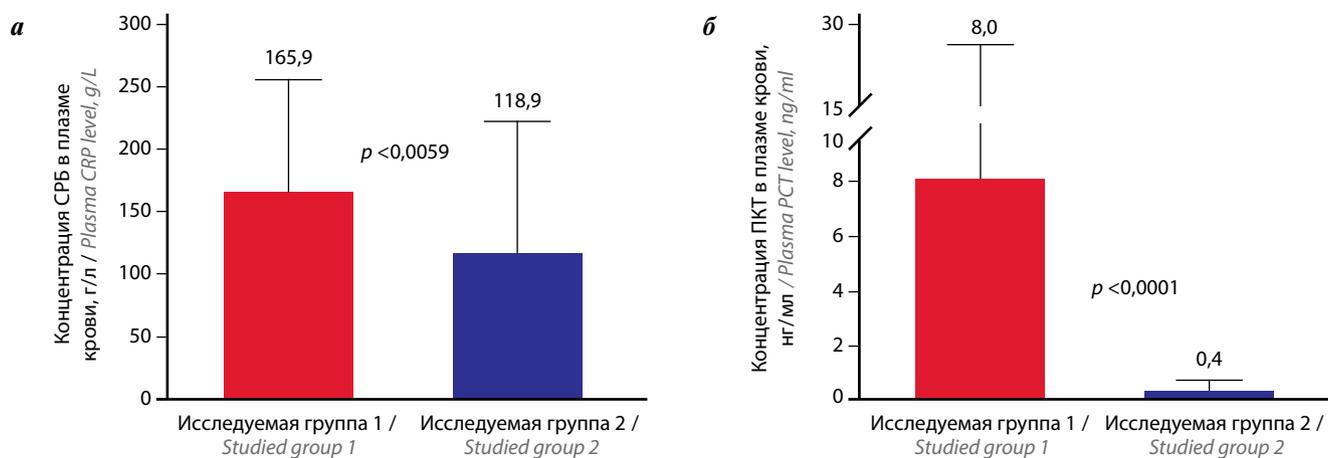


Рис. 1. Средние значения С-реактивного белка (СРБ) (а) и прокальцитонина (ПКТ) (б) в плазме крови в исследуемых группах 1 и 2
 Fig. 1. Plasma average values of C-reactive protein (CRP) (a) and procalcitonin (PCT) (b) in the studied groups 1 and 2

В результате проводимого дообследования верификация возбудителя была получена в 39 (45,8 %) случаях, из них в 84,6 % этиологическим фактором были бактериальные агенты (грамотрицательные – 44,7 %, грамположительные – 31,5 %). Наиболее часто регистрируемыми штаммами были *Enterococcus faecium* и *Klebsiella pneumoniae*. Вирусные инфекции имели место в 20,5 % случаев, из них цитомегаловирусная ДНКемия – в 37,5 %. Инвазивные микозы зафиксированы в 4,7 % случаев с равнозначным по частоте распределением между вероятным/доказанным кандидозом (2,35 %) и вероятным аспергиллезом (2,35 %). Комбинированные инфекции зарегистрированы в 26,3 % случаев.

После анализа полученных данных к ИГ1 было отнесено 50 (58,8 %) случаев бактериальных инфекций, диагностированных на основании клинических проявлений, лабораторных данных (в том числе верификации возбудителя) и ответа на проводимый объем антибактериальной терапии. В ИГ2 включены 35 (41,2 %) эпизодов лихорадки иной этиологии (вирусная, грибковая, неинфекционная), при которых модификация сопроводительной и противомикробной терапии осуществлялась без эскалации антибактериальной. Среднее число случаев на 1 пациента в ИГ1 и ИГ2 составило 1,47 и 1,45 соответственно.

На рис. 1 представлены различия средних значений маркеров системного воспаления в плазме крови для ИГ1 и ИГ2. В ИГ1 среднее значение СРБ было достоверно выше такового в ИГ2 и составило 165,9 г/л vs 118,9 г/л ($p < 0,0059$). Средние значения ПКТ также имели статистически достоверные различия в ИГ1 и ИГ2 (8,0 нг/мл vs 0,4 нг/мл; $p < 0,0001$), при этом в ИГ2 его уровень в плазме крови приближался к нормальным значениям и согласно существующим международным критериям оценки соответствовал низкому уровню [12, 15, 16]. В ИГ1 средние значения ПКТ соответствовали высокому, при этом максимальный уровень составил 92,41 нг/мл.

В зависимости от степени тяжести течения бактериальной инфекции ИГ1 была разделена на 2 подгруп-

пы (подгруппы А и В) в целях выполнения дополнительного сравнительного анализа средних значений СРБ и ПКТ в плазме крови (рис. 2). Число случаев тяжелого течения инфекции в подгруппе А составило 31, число эпизодов бактериальной инфекции средней степени тяжести (подгруппа В) – 19.

Достоверная разница средних значений в подгруппах А и В имеет место как для СРБ, так и для ПКТ, что свидетельствует о наличии корреляции степени тяжести инфекционного процесса с уровнем повышения маркеров системного воспаления. Следует отметить, что большая часть (58 %) инфекционных эпизодов в подгруппе А была связана с катетер-ассоциированной инфекцией кровотока, энтероколитом, пневмонией, инфекцией мягких тканей. В подгруппе В большую часть случаев составили фебрильная нейтропения (42,0 %) и энтероколит (52,6 %).

Для дальнейшего анализа выполнено сравнение (рис. 3) средних значений маркеров системного воспаления (СРБ, ПКТ) в подгруппе В (нетяжелая бактериальная инфекция) и ИГ2 (инфекции небактериального происхождения). На рис. 3 видно отсутствие разницы между значениями СРБ (119,86 г/л vs 118,87 г/л) и сохранение достоверных различий между средними значениями ПКТ (0,756 нг/мл vs 0,412 нг/мл). Полученные данные свидетельствуют о большей диагностической значимости ПКТ при бактериальных инфекциях, в отличие от СРБ.

При проведении ROC-анализа в ИГ1 и ИГ2 в отношении значений СРБ и ПКТ выявлены достоверные различия показателей AUC, которые составили 0,676 и 0,872 ($p < 0,01$) соответственно, тем самым большая дискриминативная способность выявлена у ПКТ (рис. 4).

Полученные результаты указывают на возможность использования СРБ как маркера бактериальных инфекций с высокой специфичностью теста (97 %) только при очень высоких значениях (>400,2 г/л). Специфичность ПКТ при низких (<0,5 нг/мл) и промежуточных (<1,0 нг/мл) значениях варьирует от 79,4 до 91,2 %, тогда как значения ПКТ >1,94 нг/мл со 100 %

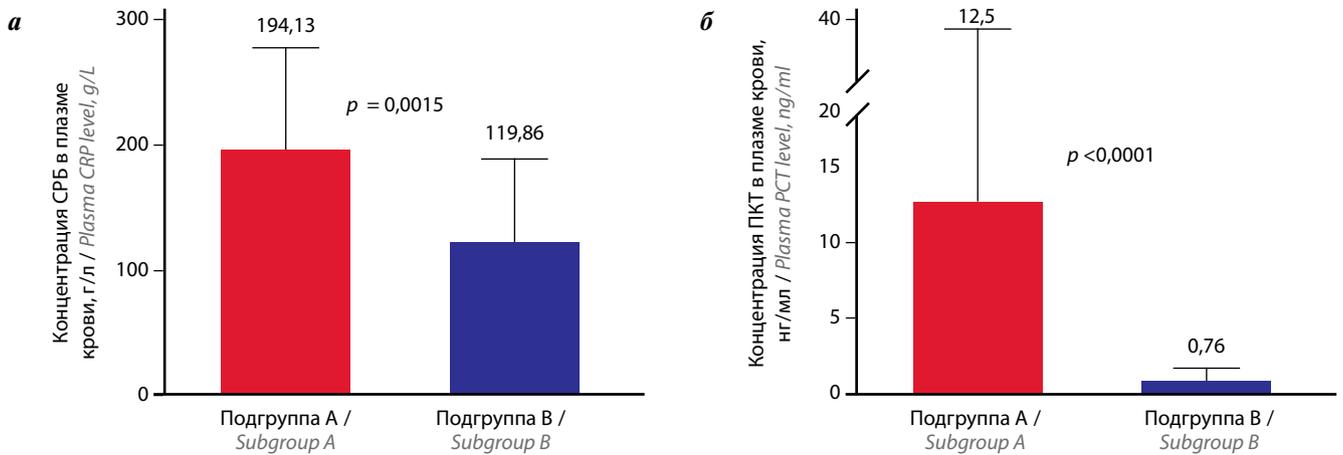


Рис. 2. Различия средних значений С-реактивного белка (СРБ) (а) и прокальцитонина (ПКТ) (б) в плазме крови в подгруппах А и В
 Fig. 2. Differences in plasma average values of C-reactive protein (CRP) (a) and procalcitonin (PCT) (б) in subgroups A and B

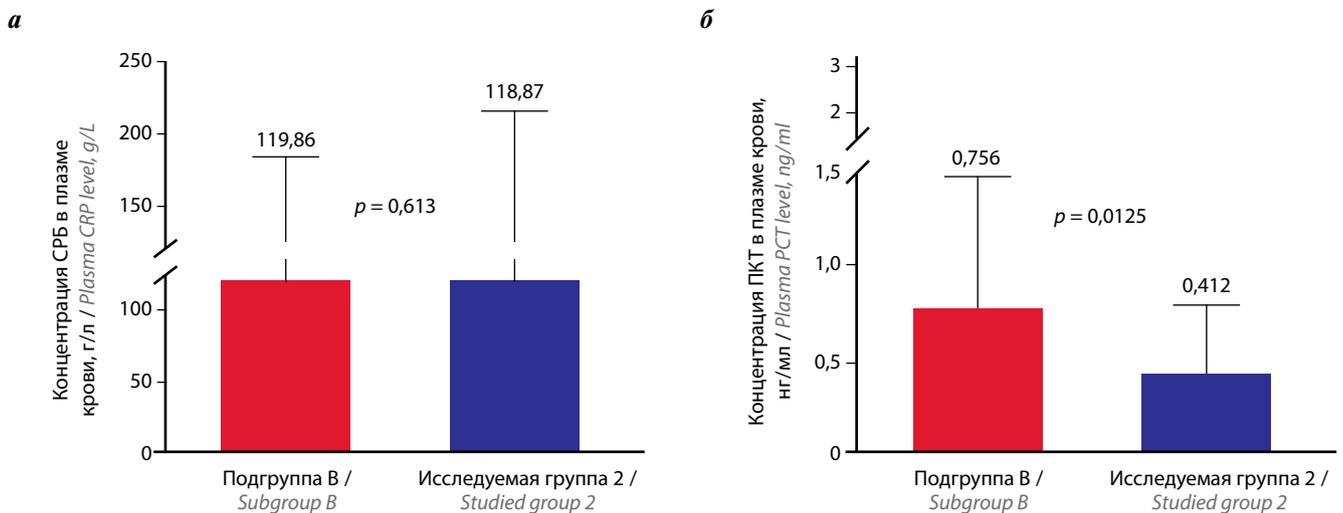


Рис. 3. Различия средних значений концентрации С-реактивного белка (СРБ) (а) и прокальцитонина (ПКТ) (б) в исследуемой группе 2 и подгруппе В
 Fig. 3. Differences in the average values of C-reactive protein (CRP) (a) and procalcitonin (PCT) (б) concentration in studied group 2 and subgroup B

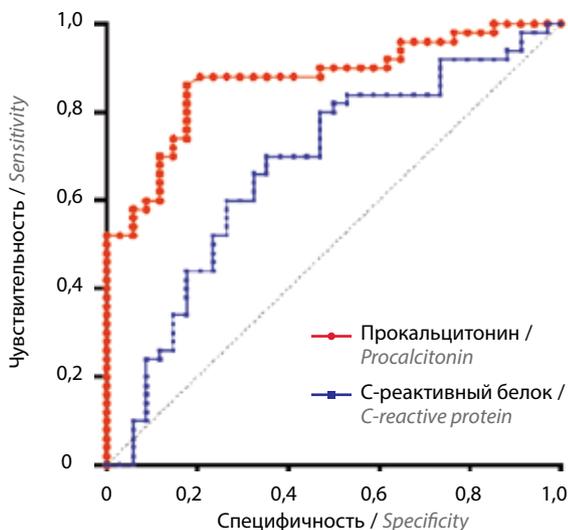


Рис. 4. ROC-кривые для значений прокальцитонина и С-реактивного белка в плазме крови в исследуемых группах (ИГ1 и ИГ2)
 Fig. 4. ROC curves for plasma procalcitonin and C-reactive protein values in the studied groups (SG1 and SG2)

специфичностью соответствуют течению бактериальной инфекции (табл. 2).

Летальность в ИГ1 и ИГ2 составила 6,0 и 5,7 % соответственно ($p = 0,982$). В ИГ1 все события были зарегистрированы в группе тяжелых бактериальных инфекций. Причинами летальности в ИГ2 были инвазивный кандидоз ($n = 1$) и прогрессирование основного заболевания ($n = 1$).

Обсуждение

Известно, что одним из наиболее чувствительных острофазовых маркеров воспаления является СРБ, однако помимо инфекционной патологии острофазовые реакции могут являться следствием опухолевой интоксикации и состояниями, ассоциированными с проводимой противоопухолевой терапией, такими как синдром острого лизиса опухоли, использование цитостатиков и препаратов иммунотерапии (например, высокие дозы цитарабина, блинатумаб, динутуксимаб и др.), гемотрансфузионных сред. Кроме

Таблица 2. Данные ROC-анализа для значений прокальцитонина и С-реактивного белка в исследуемых группах

Table 2. ROC analysis data for procalcitonin and C-reactive protein values in studied groups

Параметр Parameter	AUC	SE	95 % ДИ 95 % CI	Пороговое значение Threshold value	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
Прокальцитонин Procalcitonin	0,872	0,038	0,796– 0,947	0,5 нг/мл 0,5 ng/ml	88	79,4
				1,0 нг/мл 1,0 ng/ml	60	91,2
				1,94 нг/мл 1,94 ng/ml	52	100
С-реактивный белок C-reactive protein	0,676	0,061	0,556– 0,796	12,21 г/л 12,21 g/L	100	3
				87,64 г/л 87,64 g/L	80	50
				400,2 г/л 400,2 g/L	0	97

Примечание. AUC – площадь под кривой; SE – ошибка среднего; ДИ – доверительный интервал.
Note. AUC – area under the curve; SE – standard error; CI – confidence interval.

этого, по данными литературы, уровень СРБ не имеет различий в зависимости от этиологии инфекционного заболевания (бактериальной, вирусной, грибковой) [17].

Уровень ПКТ может служить дополнительным маркером для диагностики вышеуказанных состояний [4, 5] и на сегодняшний день вызывает большой интерес как потенциально более специфичный маркер для бактериальных инфекций [2]. ПКТ является прогормоном кальцитонина, у здоровых лиц синтезируемого главным образом в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы и легком. При тяжелом системном воспалении в ответ на бактериальные эндотоксины или воспалительные цитокины (интерлейкин 1β (ИЛ-1β), фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ-6) происходит его экстратиреоидная секреция, при этом при высвобождении в кровоток его уровень строго коррелирует с бактериальной нагрузкой и тяжестью инфекционного эпизода [2].

Известно, что грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы активируют разные сигнальные пути toll-подобного рецептора, что приводит к выработке различных провоспалительных цитокинов, соответственно, уровень ПКТ может различаться в зависимости от вида возбудителя. При этом в случае грибковых инфекций его содержание значительно ниже [4, 5, 18]. В ряде исследований была показана потенциальная клиническая значимость ПКТ для прогнозирования течения инвазивных грибковых инфекций с высокой отрицательной прогностической значимостью для инфекций, обусловленных *Candida* spp. Обсуждается возможность использования ПКТ в качестве диагностического инструмента в целях ограничения необоснованного применения противогрибковых средств у пациентов с сепсисом. Кроме этого, следует отметить, что выработка ПКТ подавляется интерфе-

роном γ, высвобождаемым в ответ на вирусную инфекцию [2]. Следует помнить о диагностической ценности диссоциации уровней маркеров системного воспаления, например увеличении уровней СРБ и фибриногена наряду с низкими значениями ПКТ у пациентов с инфекциями небактериального происхождения [4, 5].

Важным является благоприятный кинетический профиль ПКТ: достижение пиковой концентрации в крови происходит в течение 4–6 ч, при этом период полураспада при достижении контроля над инфекцией составляет 22–26 ч, что обуславливает диагностическую ценность по сравнению с другими маркерами воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНОα) [10]. В зарубежных исследованиях было показано прогностическое значение ПКТ при снижении его уровня в течение 24–48 ч, определяющее благоприятный исход для пациента [2, 6]. Приемлемым и безопасным порогом для отмены антибактериальной терапии при условии клинической положительной динамики является снижение уровня ПКТ до <0,5 нг/мл (или как минимум на 80–90 % от максимального). При отсутствии должного снижения уровня ПКТ лечение следует считать неэффективным и рекомендована повторная оценка состояния пациента. Низкая концентрация ПКТ позволяет своевременно принять решение о прекращении антибактериальной терапии у пациентов с исходным подозрением на инфекцию, тем самым способствуя рациональному применению антибиотиков [12].

Также следует отметить отсутствие влияния уровня лейкоцитов у пациентов и факта использования кортикостероидов на значение ПКТ, в отличие от других биомаркеров (СРБ, ИЛ-6) [2]. Данный вопрос является актуальным для пациентов, длительно получающих гормонотерапию в рамках лечения основного заболевания (например, острый лимфобластный лейкоз),

когда отсутствие фебрильной лихорадки наряду с низкими значениями СРБ может привести к поздней диагностике инфекционного процесса.

Ограничительным фактором при использовании маркера ПКТ является получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов, которые могут быть обусловлены различиями в возбудителях инфекционного заболевания, предшествующей проводимой противомикробной терапии, ситуациями повышенного стресса (кардиогенный шок, респираторный дистресс-синдром, 1-е сутки после перенесенной травмы, обширного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, инвазивные грибковые инфекции), периодом новорожденности (физиологическое повышение уровня ПКТ у детей младше 48 ч жизни), а также рядом онкологических заболеваний (мелкоклеточный рак легкого, медуллярная С-клеточная карцинома) [2, 19]. Низкие значения ПКТ могут наблюдаться на ранних стадиях развития инфекционного процесса, а также при локализованных инфекциях, что определяет необходимость повторного его определения при сохранении или появлении новых симптомов инфекционного процесса [2, 7]. Важно понимать, что определение уровня ПКТ не заменяет микробиологические методы исследования, не позволяя оценить тип микроорганизмов и характер их резистентности. Опубликовано более 30 исследований в отношении значения ПКТ у пациентов с фебрильной нейтропенией, но, несмотря на имеющуюся ценность, требуется проведение дополнительных исследований ввиду разнородности оцениваемых групп [2, 8]. Для эффективности анали-

за пороговые показатели уровня ПКТ должны соотноситься с характером течения заболевания пациента и клинической ситуацией.

С учетом вышеизложенного на сегодняшний день ПКТ может рассматриваться как многообещающий маркер для диагностики, ступенчатого назначения антибиотиков и их своевременной деэскалации у пациентов с системной инфекцией [7, 9], что позволит избежать развития полирезистентных штаммов, ряда побочных эффектов, а также достигать снижения смертности [20] и стоимости проводимой противомикробной терапии [7]. Кроме этого, результаты проводимых исследований показали экономическую оправданность использования ПКТ как ориентира для назначения антибиотиков с учетом их высокой стоимости для критически больных пациентов и с отсутствием отрицательного влияния на исходы лечения [2, 11].

Заключение

Полученные нами результаты показывают, что специфичность ПКТ при бактериальных инфекциях превышает таковую у СРБ, что подтверждает гипотезу о преимуществах использования ПКТ при проведении дифференциального диагноза между возможными причинами системного воспаления у пациентов с онкологическими и онко-/гематологическими заболеваниями в период постцитостатической аплазии кроветворения. Нами рекомендовано сочетанное использование маркеров системного воспаления (СРБ и ПКТ) с учетом клинических данных при определении тактики противомикробной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Simon A., Ammann R., Bode U. et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 2008;8:70. DOI: 10.1186/1471-2334-8-70.
- Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine* 2011;9:107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107.
- Roberts R., Hota B., Ahmad I. et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49(8): 1175–84. DOI: 10.1086/605630.
- Leli C., Ferranti M., Moretti A. et al. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Disease Markers* 2015;2015:701480. DOI: 10.1155/2015/701480.
- Roques M., Chretien M., Favanne C. et al. Evolution of procalcitonin, C-reactive protein and fibrinogen levels in neutropenic leukemia patients with invasive pulmonary aspergillosis or mucormycosis. *Mycoses* 2016;59(6):383–90. DOI: 10.1111/myc.12487.
- Schuetz P., Suter-Widmer I., Chaudri A. et al. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Resp J* 2011;37(2):384–92. DOI: 10.1183/09031936.00035610.
- Schuetz P., Albrich W., Christ-Crain M. et al. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(5):575–87. DOI: 10.1586/eri.10.25.
- Sakr Y., Sponholz C., Tuche F. et al. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* 2008;36(5):396–407. DOI: 10.1007/s15010-008-7374-y.
- Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(1): 4–93. DOI: 10.1164/rccm.200512-1922OC.
- Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013;28(3):285–91. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.3.285.
- Heyland D.K., Johnson A.P., Reynolds S.C., Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39(7):1792–9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821201a5.
- Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171(15):1322–31. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.318.
- Лыскина Г.А., Дронов И.А., Тугаринова Г.В., Фоменко Т.М. Определение уровня прокальцитонина крови в педиатрической практике. *Педиатрия*

- 2006;85(4):32–44. [Lyskina G.A., Dronov I.A., Tugarinova G.V., Fomenko T.M. Blood procalcitonin level in pediatric practice. *Pediatriya* = *Pediatrics* 2006;85(4):32–44. (In Russ.)].
14. Klustersky J., de Naurois J., Rolston K. et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v111–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw325.
 15. Hatzistilianou M., Rekleity A., Athanassiadou F. et al. Serial procalcitonin responses in infection of children with secondary immunodeficiency. *Clin Invest Med* 2007;30(2):E75–85. DOI: 10.25011/cim.v30i2.983.
 16. Hemming V., Jakes A., Shenton G., Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatr* 2017;17(1):2. DOI: 10.1186/s12887-016-0766-8.
 17. Schuttrumpf S., Binder L., Hagemann T. et al. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006;43(4):468–73. DOI: 10.1086/505394.
 18. Marková M., Brodská H., Malíčková K. et al. Substantially elevated C-reactive protein (CRP), together with low levels of procalcitonin (PCT), contributes to diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients. *Support Care Cancer* 2013;21(10):2733–42. DOI: 10.1007/s00520-013-1844-1.
 19. Shuetz P., Christ-Crain M., Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections – hope for hype? *Swiss Med Wkly* 2009;139(23–24):318–26. DOI: smw-12584.
 20. Wirz Y., Meier M.A., Bouadma L. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2018;22(1):191. DOI: 10.1186/s13054-018-2125-7.

Вклад авторов

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы;

Ю.К. Тошина: сбор данных, анализ полученных данных;

М.Б. Белогурова: анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: article design development, analysis of scientific material, analysis of obtained data, article writing, preparation of references list;

Yu.K. Toshina: data collection, analysis of obtained data;

M.B. Belogurova: analysis of obtained data, scientific edition of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.В. Диникина/Yu.V. Dinikina: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Ю.К. Тошина/Yu.K. Toshina: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>

М.Б. Белогурова/M.B. Belogurova: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 21.02.2020. **Принята к публикации:** 10.03.2020.

Article submitted: 21.02.2020. **Accepted for publication:** 10.03.2020.