

Потенциальные возможности мониторинга концентрации прокальцитонина при проведении антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей

* Н. Б. ЛАЗАРЕВА¹, М. В. ЖУРАВЛЕВА¹, А. Б. ПРОКОФЬЕВ¹, Е. В. ШИХ²

¹ Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

² Центр клинической фармакологии ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

Potential Possibilities of Monitoring the Procalcitonin Concentration During Antibacterial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections

* N. B. LAZAREVA¹, M. V. ZHURAVLEVA¹, A. B. PROKOFIEV¹, E. V. SHIKH²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Растущий уровень резистентности микроорганизмов требует критического снижения случаев необоснованного применения антибиотиков и сокращения общей продолжительности антибактериальной терапии. Контролируемые клинические исследования, проведённые в последние годы, подтвердили высокую эффективность использования теста на прокальцитонин (В·Р·А·Н·М·S PCT™) в отношении уменьшения случаев необоснованного назначения и сокращения сроков проведения антибактериальной терапии. В этой связи тест на прокальцитонин способствует персонализации подходов к проведению антибактериальной терапии. Благодаря определению уровня прокальцитонина (В·Р·А·Н·М·S PCT™) возможно добиться существенного снижения частоты проведения эмпирической антибактериальной терапии в ситуациях низкого риска (бронхиты, обострения ХОБЛ). В более тяжёлых клинических ситуациях (пневмония, сепсис) мониторинг концентрации прокальцитонина позволяет сократить сроки проведения антибактериальной терапии.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, прокальцитонин, антибактериальная терапия

The growing level of resistance of microorganisms requires a critical reduction in cases of unreasonable use of antibiotics and a reduction in the overall duration of antibiotic therapy. Controlled clinical trials conducted in recent years have confirmed the high effectiveness of the use of the procalcitonin test (В·Р·А·Н·М·S PCT™) in reducing the occurrence of unjustified prescribing of antibiotic therapy and reducing its duration. In this regard, procalcitonin test promotes the personalization of approaches to antibiotic therapy. It is possible to significantly reduce the frequency of empirical antibiotic therapy in low-risk situations (bronchitis, exacerbation of COPD) by determining the level of procalcitonin (В·Р·А·Н·М·S PCT™). Monitoring the concentration of procalcitonin allows shortening of the duration of antibiotic therapy in more severe clinical situations (pneumonia, sepsis).

Keywords: respiratory tract infections, procalcitonin, antibacterial therapy

В условиях реальной клинической практики врачи регулярно сталкиваются с необходимостью диагностики и лечения заболеваний дыхательных путей инфекционной природы. Инфекции дыхательных путей (бронхит, внебольничная пневмония, обострения хронической обструктивной болезни лёгких) являются ключевым драйвером назначения антибиотиков (в т.ч. необоснованного) и, как следствие, вносят основной вклад в развитие проблемы антибиотикорезистентности. При этом всегда приходится решать вопрос о целесо-

образности назначения антибиотиков, а в случае их применения необходимо иметь информацию об эффективности проводимой терапии.

Диагностика инфекций респираторного тракта в основном полагается на клинические критерии (кашель, одышка, повышение температуры тела) и рентгенографию лёгких [1]. Микробиологические (культуральные) и молекулярные (ПЦР) методы не позволяют с высокой долей уверенности исключить бактериальную инфекцию. Клинических данных, как правило, недостаточно для принятия обоснованного решения о необходимости назначения эмпирической терапии, контроле эффективности и сроках прекращения проводимой антибактериальной терапии. С дру-

© Коллектив авторов, 2018

*Адрес для корреспонденции:

E-mail: natalia.lazareva@gmail.com

гой стороны, задержка в назначении адекватной антибиотикотерапии при тяжёлых бактериальных инфекциях приводит к генерализации инфекционного процесса и развитию сепсиса, что негативно влияет на прогноз заболевания и многократно увеличивает затраты на лечение.

В этой связи особую актуальность приобретает определение биохимических маркёров, которые позволяют максимально рано диагностировать бактериальные инфекции, оценивать тяжесть течения, эффективность проводимой антибактериальной терапии и прогнозировать исход при тяжёлых инфекциях. На сегодняшний момент в мировой клинической практике наибольшая доказательная база, касающаяся эффективности применения в качестве биологического маркёра бактериальной инфекции, а также мониторинга проводимой антибактериальной терапии, накоплена для прокальцитонина. Именно уровень прокальцитонина может служить показателем этиологии инфекции и руководством для принятия решения о назначении антибиотиков.

Прокальцитонин (ПКТ) был открыт в 1984 г. как предшественник (прогормон) кальцитонина. Прокальцитонин представляет собой гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот, молекулярная масса — 14,5 кДа. Кальцитонин — пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и в других органах, наиболее заметно — в лёгких. Кальцитонин обладает гипокальциемическим эффектом за счёт ингибирования активности остеокластов, снижения скорости костной резорбции, снижения реабсорбции кальция в почках и уменьшения абсорбции кальция в кишечнике. Кальцитонин понижает почечную реабсорбцию фосфатов, вызывая умеренное снижение фосфора крови. Исходная белковая молекула, из которой путём протеолиза образуется сначала прокальцитонин, а потом уже из него кальцитонин — это препрокальцитонин [2].

Повышение концентрации прокальцитонина происходит специфично при бактериальных инфекциях и сепсисе. При грибковых и вирусных инфекциях, при аллергических и аутоиммунных заболеваниях уровень прокальцитонина, как правило, не повышается, что позволяет использовать этот тест с дифференциально-диагностической целью [3]. Синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами бактерий, однако такой индукции предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и ФНО-альфа. Повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения провоспалительных цитокинов. При развитии инфекционного процесса ПКТ вырабатывается вне щитовидной железы: в различных органах (в печени,

почках, в адипоцитах и в мышцах) разными типами клеток, в частности, паренхимальными. При моделировании сепсиса на лабораторных хомяках мРНК прокальцитонина обнаружена во многих органах. При развитии бактериальной инфекции молекула ПКТ выделяется в кровоток и уровень ПКТ в крови возрастает, при этом уровень кальцитонина не повышается [4].

Определение уровня прокальцитонина (В·R·А·Н·М·S PCT™) в плазме крови получило широкое распространение благодаря результатам исследований, продемонстрировавшим очень быстрое повышение содержания этого биохимического маркёра в ответ на бактериальную инфекцию: уже в первые 2—6 ч от начала заболевания с достижением максимальных значений в течение 24 ч. Период полураспада прокальцитонина составляет 25—35 ч, что позволяет быстро отследить снижение уровня при улучшении состояния пациента. Именно поэтому тест на прокальцитонин в большей степени, нежели С-реактивный белок, может быть использован для мониторинга течения заболевания [5]. Внутривенное введение эндотоксина здоровым добровольцам вызывало быстрый синтез прокальцитонина. При этом уровень ПКТ возрастает уже через 3 ч, после введения стандартизованного эндотоксина, а резкий подъём уровня происходит через 12—18 ч. В отсутствие антибактериальной инфекции уровень прокальцитонина может повышаться у пациентов с тяжёлыми травмами и после хирургических вмешательств [6, 7]. Однако при данных обстоятельствах уровень прокальцитонина быстро снижается при улучшении состояния. Замедленное снижение уровня прокальцитонина наблюдается у пациентов с хронической почечной недостаточностью [8].

В марте 2017 г. FDA (US Food and Drug Administration, США) опубликовало пресс-релиз о расширении показаний теста на прокальцитонин (В·R·А·Н·М·S PCT™) в отношении определения необходимости назначения эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и решении о прекращении антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом. Одним из оснований для расширения рекомендаций по использованию теста на прокальцитонин (В·R·А·Н·М·S PCT™) стали результаты опубликованного в 2017 г. метаанализа, целью которого было определение эффективности применения данного теста в качестве руководства для принятия решения о назначении антибиотиков при инфекциях нижних дыхательных путей, сокращении продолжительности проводимой антибактериальной терапии и влиянии на уровень летальности у таких пациентов [9].

Исследователи провели систематический поиск в Центральном Кокрановском регистре, базах данных MEDLINE и Embase — всего критери-

Таблица 1. Ключевые клинические исследования, посвящённые использованию теста на прокальцитонин (В·R·А·Н·М·S PCT™) при инфекциях дыхательных путей

Тип инфекции	Дизайн исследования	Пограничный уровень ПСК, мкг/л (бактериальная инфекция отсутствует)	Основные выводы	Источник
Обострение ХОБЛ	РКИ* (120 пациентов)	<0,25	Определение уровня PCT способствует снижению необоснованного назначения антибиотиков	11
Обострение ХОБЛ	Метаанализ	<0,25	Определение уровня PCT способствует снижению необоснованного назначения антибиотиков	12
Бронхит	РКИ, регистры пациентов в условиях реальной клинической практики	<0,1—0,25	Определение уровня PCT способствует снижению необоснованного назначения антибиотиков	13
Обострение бронхиальной астмы	РКИ (216 пациентов)	<0,25	Определение уровня PCT способствует снижению необоснованного назначения антибиотиков	14
Внебольничная пневмония	РКИ, метаанализ (4467 пациентов), регистры пациентов в условиях реальной клинической практики	<0,1—0,25; 80—90% снижение	Измерение концентрации PCT в динамике способствует уменьшению продолжительности курса антибактериальной терапии	15
Инфекции верхних дыхательных путей	РКИ (458 пациентов)	<0,1—0,25	Определение уровня PCT способствует снижению необоснованного назначения антибиотиков (амбулаторное звено)	16
Острые инфекции верхних дыхательных путей	РКИ (702 пациента)	<0,1—0,25	Определение уровня PCT способствует снижению необоснованного назначения антибиотиков (амбулаторное звено)	17

Примечание. * РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

ям соответствия отвечали 26 исследований с общим числом пациентов 6708 человек. Большинство исследований включало госпитализированных пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и сепсисом, обусловленным инфекциями нижних дыхательных путей. Также в обобщённый анализ были включены два клинических исследования, включавших амбулаторных пациентов с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Назначение терапии в зависимости от уровня прокальцитонина (В·R·А·Н·М·S PCT™) привело к меньшему количеству назначений антибиотиков, продолжительности антибиотикотерапии (5,7 vs. 8,1 дня [95% CI -2,71—2,15], $p < 0,0001$), сокращению числа побочных эффектов, связанных с антибиотиками (16% vs. 22%; OR 0,68 [95% CI 0,57—0,82], $p < 0,0001$). В целом смертность в течение 30 дней была ниже при терапии, управляемой на основании динамики прокальцитонина, чем в контрольной группе (9% vs. 10%; OR 0,83 [95% CI 0,70—0,99], $p = 0,037$). Авторы данного метаанализа приходят к заключению, что внедрение в протоколы лечения пациентов с респираторными инфекциями с обязательной оценкой уровня прокальцитонина имеет значительный потенциал, связанный, в первую очередь, с улучшением результатов лечения, а также со снижением отрицательного воздействия антибиотиков и риска развития последующей резистентности микроорганизмов.

На протяжении нескольких последних лет (2011—2016 гг.) были опубликованы результаты нескольких крупных клинических исследований, подтвердивших пользу определения уровня прокальцитонина (В·R·А·Н·М·S PCT™) при острых инфекциях нижних дыхательных путей (табл. 1) [10].

В 2012 г. Кокрейновским сообществом был опубликован метаанализ, базирующийся на данных 14 рандомизированных клинических исследований, сфокусированных на определении концентрации прокальцитонина у пациентов с инфекциями респираторного тракта. Данный метаанализ выявил, что определение уровня прокальцитонина способствует резкому снижению назначения эмпирической антибактериальной терапии (60—70%) при нетяжёлых инфекциях респираторного тракта (бронхиты, инфекции верхних дыхательных путей, обострения ХОБЛ) [18]. В случае более тяжёлых инфекций (внебольничная пневмония) мониторинг концентрации прокальцитонина способствовал уменьшению средней продолжительности курса антибиотиков (на 40% у пациентов с внебольничной пневмонией, на 25% у пациентов с сепсисом, вследствие пневмонии, госпитализированных в ОИТ).

В 2016 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования, подтвердившего высокую ценность использования прокальцитонина в качестве инструмента принятия решения о целесообразности назначения эмпирической терапии

пациентам с обострениями ХОБЛ, а также определения продолжительности курса антибактериальной терапии. Так, при проведении мониторинга концентрации прокальцитонина средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составила 3,5 дня против 8,5 дней в контрольной группе. При этом сокращение курса антибактериальной терапии не оказывало негативного влияния на общую продолжительность заболевания и уровень летальности. Следует подчеркнуть, что для мониторинга состояния и оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии необходимо использовать количественные методы измерения (иммунолюминиметрические тесты) концентрации прокальцитонина в плазме крови. В то время как полуколичественный иммунохроматографический тест с 30-минутным периодом инкубации BRAHMS PCT-Q чаще используются для быстрого получения результатов (диапазон измерения <0,5; 0,5–2; 2–10 и >10 мкг/л) вне лаборатории, без применения дополнительной аппаратуры и участия специально медицинского персонала. В настоящее время он в основном используется для диагностики бактериальных инфекций в амбулаторных условиях.

Тяжёлое обострение бронхиальной астмы представляет собой потенциально опасное состояние и приводит к повышению риска госпитализации пациентов в реанимационное отделение. Принято считать, что большинство обострений бронхиальной астмы связано с вирусными инфекциями дыхательных путей, а бактериальные агенты обычно играют гораздо меньшую роль, в этой связи международные рекомендации по лечению бронхиальной астмы не включают применение антибиотиков в качестве стандартной терапии для лечения обострений. Несмотря на это во многих странах традиционно предпочитают лечить обострение бронхиальной астмы с помощью антибактериальных препаратов, что непременно приводит к росту резистентности бактерий. К примеру, в США примерно 22% пациентов с обострением бронхиальной астмы получают антибиотики в отделении интенсивной терапии без существенных показаний. В Великобритании также наблюдается большая частота назначений антибактериальных препаратов во время обострений бронхиальной астмы (57%). В Китае эти показатели достигают 70%. В этой связи учёные из Китая провели исследование с целью выяснить, возможно ли использовать тест на прокальцитонин в качестве маркера, позволяющего эффективно и безопасно определить потребность в проведении антибиотикотерапии при обострениях бронхиальной астмы и, таким образом, снизить частоту ненужных назначений. Рандомизированное клиническое исследование, проведённое в 2014 г. в Китае, продемонстрировало высокую ценность

определения концентрации прокальцитонина у пациентов с обострениями бронхиальной астмы при принятии решения о необходимости назначения антибактериальной терапии. Отмечено снижение частоты назначения антибиотиков (48,9% vs. 87,8%) и продолжительности курса (относительный риск 0,56, ДИ 0,44–0,70) [19]. Существенных различий в длительности и частоте госпитализаций, динамике лабораторных и спирометрических показателей при сравнении двух групп пациентов не наблюдалось. Количество обострений, госпитализаций в отделения интенсивной терапии и необходимость приёма кортикостероидов также были схожи в обеих группах на протяжении проведения исследования. Таким образом, измерение уровня прокальцитонина в сыворотке крови позволяет снизить частоту применения антибиотиков у пациентов с тяжёлым обострением бронхиальной астмы и может быть использовано в клинической практике.

Особый интерес представляют исследования, посвящённые возможностям применения теста на прокальцитонин в условиях «реальной клинической практики». Исследование ProREAL включало 1759 пациентов из Швейцарии, Франции и США. Продолжительность антибактериальной терапии при лечении инфекций дыхательных путей была достоверно ниже при мониторинге концентрации прокальцитонина (5,9 vs. 7,4 дней; 95% OR 2,04–0,98; $p < 0,001$). Другое исследование проанализировало две популяции: 33569 пациентов с динамическим измерением ПКТ и 98543 пациентов группы контроля [20]. Определение ПКТ в динамике ассоциировалось с достоверным снижением общих сроков госпитализации, продолжительности нахождения пациентов в ОИТ, снижением стоимости госпитализации и общей продолжительности использования ОИТ. Результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, подтверждают результаты, полученные при проведении рандомизированных клинических исследований, и подтверждают высокую ценность определения концентрации прокальцитонина у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей.

Таким образом, по причине высокой специфичности ПКТ по отношению к бактериальной инфекции, анализ ПКТ помогает дифференцировать пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, которым требуется антибиотикотерапия, и пациентов с вирусной инфекцией, не требующих введения антибиотиков. Не рекомендуется назначать антибиотики пациентам с клиническими признаками инфекции, имеющим низкий уровень прокальцитонина (табл. 2) [21].

Несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований продемонстрировали возможность индивидуального выбора продолжительности антибактериальной терапии для

Таблица 2. Потребность в назначении антибиотикотерапии в зависимости от уровня концентрации прокальцитонина (В·R·А·Н·M·S PCT™)

Уровень ПКТ	Рекомендации
ПКТ < 0,1 мкг/мл Указывает на отсутствие бактериальной инфекции	Использование антибиотиков не показано, в т.ч. при обострениях ХОБЛ
ПКТ ≥ 0,1—<0,25 мкг/мл Наличие бактериальной инфекции маловероятно	Использование антибиотиков не показано
ПКТ ≥ 0,25—<0,5 мкг/мл Бактериальная инфекция возможна	Рекомендуется начать антибактериальную терапию
ПКТ ≥ 0,5 мкг/мл Бактериальная инфекция присутствует	Необходимо начать антибактериальную терапию

Примечание. * — различия между показателями в группах сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

каждого пациента посредством контроля концентрации ПКТ на протяжении курса антибактериальной терапии (повторить анализ ПКТ на 3-, 5- и 7-й дни). Рекомендуется прекратить антибиотикотерапию, когда уровень ПКТ опустился на 80—90% от пикового значения, и настоятельно рекомендуется прекратить введение антибиотика, когда уровень ПКТ опустится ниже 0,1 мкг/мл [22].

Важно отметить, что тест на прокальцитонин должен быть использован только в контексте клинической и микробиологической оценки пациента. Поскольку кинетика прокальцитонина имеет важное диагностическое и прогностическое значение в отношении тяжести течения и исхода заболевания, должны проводиться повторные измерения биомаркера. Это особенно важно для пациентов без признаков клинического улучшения, а также при проведении длительной антибактериальной терапии [23]. Уровень прокальцитонина может быть низким на ранних фазах инфекционного процесса или при локализованной инфекции, в дальнейшем у таких пациентов будет отмечаться прирост уровня прокальцитонина. В этой связи особую важность приобретает повторное измерение уровня прокальцитонина, в частности, в случае неопределённости. Несколько исследований подтвердили экономическую целесообразность определения прокальцитонина у пациентов с респираторными инфекциями, связанную с ограничением назначения и длительности применения антибактериальных препаратов [24].

Заключение

Растущий уровень резистентности микроорганизмов требует критического снижения случа-

ев необоснованного применения антибиотиков и сокращения общей продолжительности антибактериальной терапии [25]. Контролируемые клинические исследования, проведённые в последние годы, подтвердили высокую эффективность использования теста на прокальцитонин в отношении уменьшения случаев необоснованного назначения и сокращения сроков проведения антибактериальной терапии. Значительно возросший в последние годы объём публикаций, посвящённых вопросам использования теста на прокальцитонин, позволяет говорить о формировании более рациональных, персонализированных подходов к проведению антибактериальной терапии. Благодаря определению уровня прокальцитонина возможно добиться существенного снижения частоты проведения эмпирической антибактериальной терапии в ситуациях низкого риска (бронхиты, обострения ХОБЛ). В более тяжёлых клинических ситуациях (пневмония, сепсис) мониторинг концентрации прокальцитонина позволяет сократить сроки проведения антибактериальной терапии. Стратегии назначения, проведения и прекращения антибактериальной терапии под контролем уровня прокальцитонина безопасны в отношении возможного увеличения риска летальности, реинфекции, неэффективности проводимой антибактериальной терапии. Таким образом, более широкое внедрение в клиническую практику мониторинга концентрации прокальцитонина позволит улучшить диагностику бактериальных инфекций, даст возможность контролировать эффективность проводимой терапии, а также принимать решения относительно прекращения антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Musher D.M., Thorer A.R. Community-acquired pneumonia. *New Engl J Med.* 2014; 371 (17): 1619—1628.
2. Meisner M., Dresden-Neustadt S.K. UNI-MED. Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Analysis 1st edition. 2010.
3. Linscheid P., Seboek D., Nylen E.S. et al. *In vitro* and *in vivo* calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003; 144 (12): 5578—5584.
4. Maruna P., Nedelnikova K., Gurlich R. Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: Suppl 1: 57—61.
5. Dubos F., Korezowski B., Aygun D.A. et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 1629 (12): 1157—1163.
6. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G.Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34 (7): 1996—2003.
7. Hunziker S., Hugle T., Schuchardt K., Groeschl I., Schuetz P., Mueller B., Dick W., Eriksson U., Trampuz A. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg* 2010; 92 (1): 138—148.
8. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections—hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135 (31—32): 451—460.
9. Schuetz P., Wirz Ya., Christ-Crain M. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases.* 2017; 18: 1: 95—107. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)

10. Schuetz P., Wirz Ya., Christ-Crain M. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases* 2016; 18: 1: 95–107. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)
11. Schuetz P., Briel M., Christ-Crain M., Stolz D., Bouadma L., Wolff M., Luyt C.E., Chastre J., Tubach F., Kristoffersen K.B. et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (5): 651–662.
12. Corti C., Fally M., Fabricius-Bjerre A., Mortensen K., Jensen B.N., Andreassen H.F., Porsbjerg C., Knudsen J.D., Jensen J.U. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1381–1389.
13. Albrich W.C., Dusemund F., Bucher B., Meyer S., Thomann R., Kuhn F., Bassetti S., Sprenger M., Bachli E., Sigrist T. et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in «real life»: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 715–722.
14. Long W., Li L.J., Huang G.Z., Zhang X.M., Zhang Y.C., Tang J.G., Zhang Y., Lu G. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care* 2014; 18 (5): 471.
15. Schuetz P., Briel M., Christ-Crain M., Stolz D., Bouadma L., Wolff M., Luyt C.E., Chastre J., Tubach F., Kristoffersen K.B. et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (5): 651–662.
16. Burkhardt O., Ewig S., Haagen U., Giersdorf S., Hartmann O., Wegscheider K., Hummers-Pradier E., Welte T. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2010; 36 (3): 601–607.
17. Briel M., Schuetz P., Mueller B., Young J., Schild U., Nusbaumer C., Periat P., Bucher H.C., Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168 (18): 2000–2007. discussion 2007–2008.
18. Schuetz P., Muller B., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., Bouadma L., Luyt C.E., Wolff M., Chastre J., Tubach F. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9 (9): CD007498.
19. Bafadhel M., Clark T.W., Reid C., Medina M.J., Batham S., Barer M.R., Nicholson K.G., Brightling C.E. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011; 139 (6): 1410–1418.
20. Balk R.A., Kadri S.S., Cao Z., Robinson S.B., Lipkin C., Bozzette S.A. Effect of procalcitonin testing on healthcare utilization and costs in critically ill patients in the United States. *Chest* 2017; 151 (1): 23–33.
21. Schuetz P. et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8 (5): 575–587.
22. Kopterides P. et al. *Crit Care Med* 2010; 38 (11): 2229–2241.
23. Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F., Cracco C., Alvarez A., Schwebel C. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Feb 6; 375 (9713): 463–474.
24. Schuetz P., Balk R., Briel M., Kutz A., Christ-Crain M., Stolz D., Bouadma L., Wolff M., Kristoffersen K.B., Wei L. et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53 (4): 583–592.
25. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *New Engl J Med* 2000; 343 (26): 1917–1924.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лазарева Наталья Борисовна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

Журавлева Марина Владимировна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

Прокофьев Алексей Борисович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; директор Центра клинической фармакологии ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

Ших Евгения Валерьевна — д. м. н., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России